

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MÉTHODES NEUROPLÉGIQUES A DOMINANTE ANALGÉSIQUE

Travail du Centre de Traumatologie  
et de Chirurgie Réparatrice de l'Hôpital Edouard-Herriot  
Chaire de Clinique Traumatologique : Professeur J. CREYSSEL

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DECEMBRE 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**SCHMITT Roger**

Né le 5 Janvier 1929 à LYON (Rhône)





CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES MÉTHODES NEUROPLÉGIQUES  
A DOMINANTE ANALGÉSIQUE

Travail du Centre de Traumatologie  
et de Chirurgie réparatrice de l'Hôpital Edouard-Herriot

(Chaire de Clinique Traumatologique : Professeur J. CREYSSEL)

---

## PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| Doyen Honoraire ..... | MM. J. LÉPINE |
| Doyen .....           | H. HERMANN    |
| Assesseur .....       | M. LEVRAT     |

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND  
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

### PROFESSEURS

|                                                                |                                 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Clinique médicale A.....                                       | MM. LEVRAT                      |
| Clinique médicale B.....                                       | P. RAVAUULT                     |
| Clinique médicale C.....                                       | CROIZAT                         |
| Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires.....                | FROMENT                         |
| Clinique chirurgicale A.....                                   | MALLET-GUY                      |
| Clinique chirurgicale B.....                                   | WERTHEIMER                      |
| Clinique chirurgicale C.....                                   | BERTRAND                        |
| Clinique urologique.....                                       | CIBERT                          |
| Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....           | DECHAUME                        |
| Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....       | JEUNE                           |
| Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile..... | GUILLEMINET                     |
| Clinique gynécologique.....                                    | POLLOSSON                       |
| Clinique obstétricale.....                                     | PIGEAUD                         |
| Clinique stomatologique.....                                   | DUCLOS                          |
| Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....     | BERNHEIM                        |
| Clinique ophtalmologique.....                                  | PAUFIQUE                        |
| Clinique de pneumo-phthisiologie.....                          | BRUN                            |
| Clinique dermatologique et syphiligraphique.....               | THIERS                          |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....                         | MOUNIER-KUHN                    |
| Clinique traumatologique des membres.....                      | J. CREYSEL                      |
| Physiologie.....                                               | HERMANN                         |
| Anatomie pathologique.....                                     | GUICHARD                        |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....         | PONTHUS<br>(détaché à Beyrouth) |
| Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....        | ROCHET                          |
| Chimie organique et Toxicologie.....                           | CHAMBON                         |
| Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..   | GONIN                           |
| Chimie biologique et médicale.....                             | ENSELME                         |
| Histologie.....                                                | KEHL                            |
| Pharmacie galénique et matière médicale.....                   | REVOL                           |
| Médecine du Travail.....                                       | BOURRET                         |
| Hygiène et Action sanitaire et sociale.....                    | SOHIER                          |
| Biologie médicale et pharmacodynamie.....                      | JOURDAN                         |
| Botanique et cryptogamie.....                                  | NETIEN                          |
| Chimie analytique pharmaceutique.....                          | BADINAND                        |
| Pharmacie et Pharmacologie.....                                | DREVON                          |
| Médecine légale et déontologie.....                            | ROCHE                           |
| Parasitologie et Pathologie exotique.....                      | COUDERT                         |
| Cancérologie.....                                              | DARGENT                         |
| Pathologie générale et expérimentale.....                      | P. GIRARD                       |
| Anatomie.....                                                  | LATARJET                        |
| Thérapeutique.....                                             | M. GIRARD                       |
| Pathologie chirurgicale.....                                   | PEYCELON                        |
| Pathologie médicale.....                                       | VACHON                          |
| Physio-pathologie des voies respiratoires.....                 | GALY                            |
| Electro-radiologie.....                                        | PAPILLON                        |
| Bactériologie.....                                             | MONNET                          |

### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|                                                 |            |
|-------------------------------------------------|------------|
| Physique nucléaire appliquée à la médecine..... | MM. BERGER |
| Technologie pharmaceutique.....                 | DORCHE     |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                           |                |
|-------------------------------------------|----------------|
| Obstétrique .....                         | MM. BANSSILLON |
| Parasitologie .....                       | ROMAN          |
| Bactériologie .....                       | A. BERTOYE     |
| Physiologie .....                         | J.-F. CIER     |
| Physiologie .....                         | CHATONNET      |
| Pharmacie clinique et Pharmacologie ..... | PERROT         |
| Chimie organique et Toxicologie .....     | A. CIER        |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

|                                       |                  |
|---------------------------------------|------------------|
| Chimie biologique et médicale .....   | MM. R. CREYSSSEL |
| Anatomie .....                        | DUROUX           |
| Pharmacie et Pharmacologie .....      | X...             |
| Anatomie pathologique .....           | FEROLDI          |
| Chimie organique et Toxicologie ..... | X...             |
| Thérapeutique .....                   | BRETTE           |
| Histologie .....                      | DUMONT           |
| Hygiène .....                         | THIVOLET         |
| Parasitologie .....                   | GARIN            |
| Physique .....                        | MORET            |
| Botanique et Cryptogamie .....        | ODDOUX           |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

### Chargés d'enseignement

|                                      |                    |
|--------------------------------------|--------------------|
| Neuro-Chirurgie .....                | MM. LECUIRE        |
| Cardiologie .....                    | X...               |
| Obstétrique .....                    | J. MATHIEU         |
| Orthopédie .....                     | J. MARION          |
| Propédeutique médicale .....         | PONT               |
| Pathologie médicale .....            | VIGNON             |
| Pathologie médicale .....            | REVOL              |
| Pathologie chirurgicale .....        | JAUBERT de BEAUJEU |
| Médecine générale .....              | TRAEGER            |
| Pathologie chirurgicale .....        | GUILLEMIN          |
| Obstétrique .....                    | BURTHIAULT         |
| Pédiatrie et puériculture .....      | FRANÇOIS           |
| Pathologie médicale .....            | DEVIC              |
| Médecine légale .....                | COLIN              |
| Neurologie .....                     | GUYOTAT            |
| Obstétrique .....                    | DUMONT             |
| Urologie .....                       | L. DURAND          |
| Chirurgie générale .....             | FRANCILLON         |
| Médecine générale .....              | GUINET             |
| Pathologie chirurgicale .....        | SAUTOT             |
| Chirurgie générale .....             | P. MARION          |
| Chirurgie générale .....             | MICHAUD            |
| Maladies infectieuses .....          | X...               |
| Oto-rhino-laryngologie .....         | GIGNOUX            |
| Stomatologie .....                   | FREIDEL            |
| Médecine générale .....              | PLAUCHU            |
| Médecine générale .....              | DESPIERRES         |
| Chirurgie générale .....             | De MOURGUES        |
| Chirurgie générale .....             | SAUBIER            |
| Dermatologie et Syphiligraphie ..... | COLOMB             |
| Médecine du Travail .....            | TOLOT              |
| Neurologie et Psychiatrie .....      | SCHOTT             |
| Ophthalmologie .....                 | BONAMOUR           |

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CREYSSSEL, Président; GUILLEMIN, GUILLET, DE-MOURGUES, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MÉTHODES NEUROPLÉGIQUES A DOMINANTE ANALGÉSIQUE

Travail du Centre de Traumatologie  
et de Chirurgie Réparatrice de l'Hôpital Edouard-Herriot

Chaire de Clinique Traumatologique : Professeur J. CREYSSEL

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DÉCEMBRE 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**SCHMITT Roger**

Né le 5 Janvier 1929 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1961



A MA FEMME

Faible témoignage de mon profond amour.



## A MES PARENTS

Je souhaite n'avoir pas déçu les espoirs qu'ils  
avaient mis en moi.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute ma  
reconnaissance et de ma profonde affection.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES

A MES BELLES-SŒURS ET BEAU-FRÈRE

A MES FILLEULS

A TOUTE MA FAMILLE

AU DOCTEUR ET MADAME BONDURAND

A MES AMIS



## A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. CREYSSEL

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Il nous a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance.

Nous le prions de croire à notre sincère reconnaissance et à notre respectueuse admiration.



## AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Agrégé GUILLEMIN

Nous avons eu l'honneur de pouvoir travailler dans son service. Nous sommes fiers de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Nous le remercions de s'être intéressé à notre travail et lui exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé GUILLET

Nous avons reçu de lui nos premières leçons d'anesthésiologie. Nous n'avons pas oublié la clarté de son enseignement.

Nous lui exprimons nos sentiments très respectueux et reconnaissants.

Monsieur le Professeur Agrégé DE MOURGUES

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous accorde en acceptant de faire partie de notre jury.

Qu'il soit assuré de notre sincère reconnaissance.



A Monsieur le Docteur R. DELEUZE

Anesthésiste - Réanimateur des Hôpitaux de Lyon

Il nous a inspiré cette thèse et ne nous a ménagé, tout au long de l'élaboration de ce travail, ni ses conseils ni son temps.

Son extrême sollicitude à notre égard a été celle d'un ami. C'est de tout cœur que nous le prions d'accepter nos sincères remerciements et l'assurons de notre attachement.

A Monsieur le Docteur COLSON

Chirurgien-chef de l'Hôpital Saint-Luc

Nous avons pu apprécier sa bonté, sa sensibilité et son extrême bienveillance à notre égard.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre admiration.

A Monsieur le Docteur LECLERCQ

Anesthésiologiste de l'Hôpital St-Luc

Aux Chirurgiens et Médecins de l'Hôpital St-Luc



## INTRODUCTION

---

Depuis toujours, depuis qu'il souffre, l'homme caresse le même rêve : supprimer la douleur. Ce but constant ne se retrouve-t-il pas dans le vieil adage hippocratique, « *divinum est cedare dolorem* ». Cette formule elle-même ne rejoint-elle pas, dans une certaine mesure cela s'entend, cet extrait de la genèse : « Et l'éternel Dieu fit tomber un profond sommeil sur Adam et il s'endormit, et Dieu prit une de ses côtes et il resserra la chair à sa place. » (Genèse 11 21).

Supprimer la douleur : préoccupation dominante qui explique les efforts incessants jalonnant le cours des siècles, les recherches laborieuses plus ou moins couronnées de succès. Il fallut attendre le XIX<sup>e</sup> siècle pour que la découverte de l'anesthésie générale vienne affranchir la chirurgie de la douleur. En fait les grands anesthésiques généraux découverts au cours de ce siècle semblèrent, pour un temps, résoudre le problème. L'expérience montra rapidement que « l'anesthésique puissant, unique », tout en n'étant pas dénué de toxicité, n'apportait pas tout ce que l'on espérait. Et, le chirurgien comprit qu'il ne lui suffisait plus de voir son patient « perdre conscience » et ne plus souffrir : il voulut intervenir dans des conditions locales telles qu'elles donnaient au patient un relâchement musculaire total, complet.

Cette imperfection des grands anesthésiques généraux explique en partie l'intérêt suscité plus tard par les anesthésies loco-régionales dont les recherches, se multipliant, entraînèrent la réalisation de la première rachi-anesthésie en 1894 avec **Corning** et sa redécouverte en France par **Tuffier** en 1899. Ces méthodes d'anesthésie périphérique, beaucoup moins toxiques, apportaient au malade l'algésie, au chirurgien le relâchement musculaire désiré. Elles ne procuraient plus, par contre, la narcose ou sommeil, seule susceptible d'assurer la diminution de l'émotivité, en d'autres termes, une véritable stabilité émotionnelle.

Plus près de nous, la découverte des anesthésiques intra-veineux parut, une nouvelle fois, résoudre le problème. Sur le plan humain ils approchaient de la perfection par la qualité de l'induction et du réveil. Sur le plan chirurgical, cependant, ils donnaient une anesthésie superficielle sans relâchement, ne protégeant pas contre les réflexes neuro-végétatifs, non dénuée d'incidents et d'accidents d'ordre réflexe et respiratoire. Une anesthésie suffisante aux barbituriques ne pouvait être obtenue qu'au prix de désordres métaboliques, de troubles centraux objectivés à l'E.E.G. Il fallut en limiter l'emploi. Aussi la curarisation, associée aux barbituriques, fut le premier pas en avant dans le sens de la dissociation des éléments du complexe représenté par le terme trop vague « d'anesthésie générale ».

Après **Du Cailar** et ses collaborateurs, il convient effectivement de dissocier dans l'anesthésie générale la narcose de l'analgésie (suppression des sensations douloureuses), du relâchement musculaire enfin. L'analgésie se révèle indispensable dans tous les cas : en effet, la méconnaissance de ce facteur est à l'origine de la plupart des complications anesthésiques, incidents ou accidents réflexes de l'induction — dépression respiratoire de la curarisation — réaction post-agressive exagérée — choc et maladie opératoire. De même le relâchement apparaît souvent nécessaire. La narcose, par contre, peut être supprimée et remplacée par l'ataraxie, d'appellation récente (littéralement absence de troubles de l'âme) susceptible d'ôter l'angoisse toujours présente lors d'un acte chirurgical. Seuls quelques anesthésiques généraux classiques procurent à la fois narcose, analgésie, relâchement, en particulier l'éther : ils se révèlent un instrument commode et grossier car trop puissants et fortement toxiques. Les autres drogues couramment utilisées n'apportent que l'un ou l'autre des éléments recherchés.

En posant sous forme équationnelle le complexe anesthésie générale, l'acte chirurgical le plus simple réclame au minimum :

Analgésie + ataraxie ou narcose.

La nécessité d'un relâchement musculaire peut se faire sentir et l'équation s'écrit alors :

Anesthésie = Ataraxie ou narcose + Analgésie + Relâchement musculaire.

L'inhibition végétative trouve son indication dans toute intervention hémorragique et réflexogène :

Anesthésie = Ataraxie + Analgésie + Relâchement musculaire + neuroplégie.

Aussi l'anesthésie balancée décrite par **Lundy** vers 1935 aux U.S.A. se traduit par l'apparition pour la première fois, d'un triptyque pharmacologique — encore employé de nos jours — et réalisant une association interférente des éléments du complexe A.G., dans le but d'obtenir cette anesthésie chirurgicale idéale. En d'autres termes, **Lundy** résolvait dans les faits la seconde équation exprimée plus haut :

Anesthésie = Ataraxie ou narcose + Analgésie + Relâchement musculaire,

la narcose ayant comme support un barbiturique, le nesdonal, le relâchement musculaire étant obtenu par un curare, le fond analgésique indispensable apporté par un élément gazeux le protoxyde d'azote. Mais, la technique mise au point par **Lundy** nous paraît beaucoup plus le fait d'une obligation que d'une conception raisonnée. En effet, l'égalité dans cette équation était précaire et le déséquilibre anesthésique se faisait rapidement sentir par la suppression ou à l'opposé, par le surdosage de l'un des éléments de la composante anesthésique, même en contrebalançant en particulier la défection de l'un ou de la totalité des éléments avec un anesthésique puissant, « unique », au sens pharmacologique, l'Ether. Mais cette anesthésie balancée fut le « signal-symptôme ». C'est elle qui a conduit les expérimentateurs à placer la notion d'association d'éléments anesthésiques comme fondamentale dans la recherche de l'anesthésie chirurgicale idéale.

Autour de 1950, **Laborit** et **Huguenard** soulignent à leur tour l'importance d'une « protection » de l'organisme contre l'agression lors des actes chirurgicaux majeurs. Une série d'études expérimentales et des travaux cliniques extrêmement nombreux les conduisent à proposer d'abord l'utilisation de divers dérivés de la Parathiazine dans le mélange anesthésique (anesthésie potentialisée) puis avec l'apparition de véritables neuroleptiques à décrire la neuroplégie et l'hibernation.

De nos jours, pour reprendre la pensée d'**Huguenard**, « une anesthésie stable et équilibrée ne peut être obtenue que par une association de drogues sélectionnées de façon très exacte, sur des critères très précis de façon à résoudre spécifiquement les problèmes particuliers qui nous sont soumis... »

Lors de l'emploi d'une association de drogues on pourrait craindre le « surdosage » du malade. En fait, il n'en est rien. En effet, selon l'intervention envisagée, selon sa nature, sa durée, selon l'état général du patient ou son âge, l'un ou l'ensemble des impératifs cités plus haut seront remplis et mettront en cause une ou plusieurs drogues. De plus, l'absence de toxicité du mélange repose sur le fait que chacune des drogues utilisées agit sur une fonction déterminée de l'organisme à l'exclusion de toute autre; qu'elles se « potentialisent » entre elles et que par conséquent il n'est pas nécessaire d'en administrer de fortes doses de chaque. Il y a potentialisation dans l'anesthésie mais non dans la toxicité. Ainsi, peut-on expliquer l'efficacité de certains narcotiques légers tel que le **Viadril** dont l'utilisation chirurgicale n'aurait pu être sans cela.

Depuis quelque temps déjà, des neuroleptiques de grande puissance ont été utilisés par le psychiatre et l'anesthésiologiste. Nous voulons citer tout particulièrement la **Lévomépromazine** ou **Nozinan**, le Ro 4-0403 ou **Taractan**, le 20-28 MD et le **Librium**.

Dans le même temps était découvert un très remarquable analgésique central le **Pyrrolamidol** ou R.875 qui venait compléter les derniers analgésiques couramment employés, en particulier la **Péthidine** ou **Dolosal**.

**J. Du Cailar** et ses collaborateurs (Montpellier) furent les premiers à souligner l'intérêt présenté en anesthésiologie par l'association de ces deux catégories de drogues. Ils dénommèrent cette technique d'anesthésie : l'**Ataralgésie**. De leur côté, **Mundelleer** et **De Castro** (Bruxelles) utilisant les mêmes produits ou des médicaments de propriété voisine en anesthésie, lui donnèrent le nom controversé de : **Neuroleptanalgie**.

Nous avons nous-mêmes, depuis quelques mois, réalisé un certain nombre d'anesthésies générales basées sur les principes des écoles Montpelliéraines et Belges. Nous avons pu, comme les auteurs

précédents, obtenir d'excellentes « analgésies générales » grâce à la seule association RO 4-0403, R. 875. Mais dans la plupart des cas, nous avons préféré compléter cette association par l'adjonction d'un élément narcotique : Penthiobartital ou Hydroxydione. C'est pourquoi nous aurions pu intituler notre travail la **Narco-neuroleptanalgésie**, si le terme ne nous paraissait pas trop rébarbatif et d'ailleurs discutable sur le plan étymologique, comme l'ont souligné **Chopin, Deleuze, Régent, Vignon** dans une récente communication. Nous préférons employer des termes simples aux définitions précises et en définitive, les méthodes décrites dans ce travail ne sont que des modalités de la méthode générale de neuroplégie.

Avant d'aborder l'étude pharmacologique des drogues que nous utilisons et une revue des techniques employées par les diverses écoles d'anesthésiologie, nous étudierons dans une première partie, les incidents physiopathologiques des anesthésiques généraux volatils et intra-veineux.

Enfin, nous consacrerons le troisième chapitre à l'exposé de nos observations, de leurs résultats et de leurs analyses.

---



## CHAPITRE PREMIER

---

### PHYSIO-PATHOLOGIE DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX VOLATILS ET INTRA-VEINEUX

---

Cette physio-pathologie rassemble les effets secondaires exercés par les anesthésiques sur les diverses fonctions de l'organisme. Nous prendrons comme type de description, l'Ether parmi les anesthésiques généraux volatils, le Penthio-barbital ou Nesdonal parmi les anesthésiques intra-veineux.

Si on la considère dans le cadre des nouvelles tendances que la biochimie imprime à la pharmacodynamie, la physio-pathologie apparaît comme un vaste programme de travail, et ce court chapitre n'y suffirait pas. Nous nous limiterons donc, dans cette étude, à la simple constatation des faits. Cependant, au cours de ces dernières années, toute une série de travaux permirent de pénétrer plus avant et d'expliquer le mécanisme biochimique des phénomènes observés dans l'anesthésie générale et ses suites immédiates.

#### **a) Action des anesthésiques sur les voies respiratoires supérieures et les glandes salivaires.**

Sur la muqueuse nasale, l'éther provoque une dilatation vasculaire même s'il est introduit par voie trachéale. Ce phénomène qui serait sous la dépendance de réflexes circulatoires d'origine sino-carotidienne, apparaît également au cours de l'injection intra-veineuse des barbituriques.

A côté de la sensibilité olfactive proprement dite, il existe dans les voies respiratoires supérieures une sensibilité particulière : la sensibilité drimyosmique ou sensibilité aux odeurs âcres. La première permet de percevoir les corps odorants, la seconde, les corps irritants. Celle-ci provoque des manifestations réflexes lorsque la concentration des vapeurs du corps irritant atteint un certain seuil. Ce seuil est variable d'un individu à l'autre. La voie réflexe de cette sensibilité drimyosmique utilise dans le sens centripète le nerf trijumeau. La voie centrifuge emprunte les nerfs vagues. Les influx nés des terminaisons du trijumeau déclenchent le réflexe d'inhalation qui s'extériorise par un arrêt respiratoire souvent précédé de spasmes laryngés, le thorax étant bloqué en expiration. Si la respiration n'est pas interrompue complètement du moins la ventilation pulmonaire se réduit-elle considérablement. Souvent l'inhibition respiratoire est purement passagère et l'action irritante ayant cessé, la ventilation pulmonaire reprend spontanément. Ces phénomènes respiratoires s'accompagnent de bradycardie, d'hypertension et de ralentissement de la circulation pulmonaire. Parfois aussi, après une courte période de bradycardie, le cœur cesse de se contracter, c'est la syncope blanche de l'anesthésie au chloroforme. L'Ether ne la provoque jamais.

La sécrétion de la salive au cours de l'anesthésie est due à l'irritation des terminaisons nerveuses du nez, de la bouche et des zones supérieures du tractus respiratoire. L'hypersialorrhée ne se produit pas quand la muqueuse respiratoire est anesthésiée, (vaporisation d'une solution de cocaïne).

#### **b) Action des anesthésiques sur la respiration.**

Tout élément nerveux exige un apport d'oxygène suffisant aux besoins de son métabolisme et c'est d'autant plus vrai qu'il exerce une fonction spécifique. C'est ce qui explique la sensibilité particulière du centre respiratoire au besoin d'oxygène. Le besoin d'oxygène, loin de stimuler directement le centre respiratoire, le déprime au même titre que n'importe quel centre nerveux parce qu'il ralentit les processus du métabolisme cellulaire. Si le besoin d'oxygène active la respiration, c'est uniquement par la voie des réflexes partant des chémo-récepteurs. Notons que la stimulation respiratoire ne débute qu'au moment où la concentration d'oxygène dans l'air inspiré s'abaisse au-dessous de 14 %. Enfin, les

cellules constitutives du centre respiratoire sont sensibles aux moindres variations de la tension de CO<sub>2</sub> du sang qui les irrigue.

Ainsi, les variations de la tension d'oxygène et de l'anhydride carbonique du sang artériel d'une part, l'action propre des anesthésiques sur le centre d'autre part, dominant toute la physiopathologie de la respiration.

L'Ether, au début de l'anesthésie du moins, stimule la respiration en rendant les parois des cellules du centre respiratoire plus perméables au CO<sub>2</sub>. Il y aura donc une augmentation du seuil d'excitabilité au CO<sub>2</sub> et stimulation directe du centre respiratoire. Puis, lorsque l'Ether a rendu le centre respiratoire insensible à l'anhydride carbonique, la respiration se maintient cependant par le jeu des réflexes de **Hering-Breuer** jusqu'à la fin du 3<sup>e</sup> degré du stade chirurgical. Cette altération de la respiration est marquée par un ralentissement et une diminution considérable de l'ampliation, pouvant aller jusqu'à l'apnée complète nécessitant une respiration assistée. Ceci traduisant l'abolition du réflexe d'**Hering-Breuer** pour des concentrations élevées d'Ether. Les chémorécepteurs sont stimulés dans les plans légers, inhibés dans les plans profonds de l'anesthésie à l'éther.

On connaît l'apnée d'induction au Nesdonal traduisant la dépression du centre respiratoire et sa paralysie temporaire. La respiration reprend grâce au besoin d'oxygène qui intervient en déclenchant les réflexes à point de départ situé dans les chémorécepteurs carotidiens ou aortiques.

### c) Action des anesthésiques sur la fonction circulatoire.

Le myocarde; le vague cardiaque, les vaisseaux, le centre circulatoire, les mécanismes régulateurs de la pression artérielle peuvent être atteints par l'anesthésique.

Nous ne ferons que citer la syncope adrénalinochloroformique et les altérations du rythme entraînées par l'administration du cyclopropane; ces deux agents anesthésiques n'étant pratiquement plus utilisés en France.

L'Ether, aux doses nettement supérieures à celles qu'exige l'anesthésie, peut déprimer le myocarde, mais cette action toxique est 25 à 30 fois plus faible que celles de quantités correspondantes de chloroforme. Cependant, la fibre myocardique subit

bien entendue le contrecoup d'une anesthésie « hypoxique » et l'anesthésiologiste doit veiller constamment au besoin d'oxygène au cours d'une anesthésie à l'Ether.

Le Nesdonal semble sans action sur le myocarde normal aux doses courantes. Par contre, il faut noter une certaine incidence sur le rythme et la tension artérielle. La chute tensionnelle dépend de la dose introduite dans les veines et de la vitesse de l'opération. La concentration sanguine du barbiturique exerce donc une action vaso-dilatatrice périphérique en paralysant temporairement la fibre musculaire lisse des vaisseaux et en déprimant le centre vaso-moteur. Il se produit en même temps une dilatation des coronaires. Cette hypotension est généralement précédée d'une très courte période de bradycardie, puis le rythme cardiaque s'accélère avec correction de la tension artérielle.

Au cours de l'induction à l'Ether, par contre, la pression artérielle s'élève souvent par suite de la décharge d'adrénaline. On note également une accélération du rythme. Quand débute l'anesthésie chirurgicale, la pression artérielle reprend sa valeur normale et demeure stable. Au moment où la narcose atteint le 3<sup>e</sup> degré du stade chirurgical, la pression s'abaisse nettement. Cette hypotension est due à la perte de tonus de la fibre musculaire lisse des vaisseaux, cette perte de la vasomotricité entraînant un engorgement du lit capillaire et un ralentissement du retour veineux.

#### **d) Action des anesthésiques sur le foie.**

La sécrétion biliaire est un indicateur extrêmement sensible de l'état fonctionnel du foie car elle donne une image complète des conditions dans lesquelles se trouve cet organe pendant l'anesthésie générale. Ainsi, l'Ether réduit dans de très faibles proportions la sécrétion de bile surtout quand l'anesthésie est légère.

L'étude de l'excrétion des matières colorantes comme la Phénolsulfonephtaleine et la Bromsulfonephtaleine permet d'explorer la fonction d'élimination hépatique. Si le Nesdonal ne perturbe pas cette fonction, l'Ether par contre entraînerait quelques perturbations.

En ce qui concerne les variations de la glycémie, elles dépendent de l'anesthésique envisagé. L'Ether est hyperglycémiant,

quant aux barbituriques leur action est nulle ou très faible. Ces derniers occasionnent quand même un appauvrissement du foie et des muscles en glycogène et en cela, les anesthésiques intra-veineux agissent comme l'Adrénaline. Le système nerveux ortho-sympathique provoquerait l'hyperglycémie en déclenchant une décharge d'Adrénaline. Celle-ci se produirait au cours de la phase d'excitation de l'anesthésie à l'Ether ou bien serait consécutive au besoin d'oxygène qui apparaît généralement au cours de l'administration d'un anesthésique quand celui-ci n'est pas accompagné d'une quantité suffisante d'oxygène. Cette décharge d'Adrénaline s'accompagne d'une diminution des réserves glycogéniques du Foie. L'élévation du taux de la glycémie dépend également du fait que pendant l'anesthésie la combustion musculaire des hydrates de carbone est réduite. Cette dépression peut se mettre en évidence par l'étude de la tolérance aux hydrates de carbone qui est atteinte dans une plus forte mesure par le cyclopropane, par exemple, que par le Nesdonal.

#### **e) Action des anesthésiques sur le rein.**

Plusieurs éléments peuvent intervenir au cours de l'anesthésie pour troubler le fonctionnement rénal; il s'agit de facteurs circulatoires locaux, de facteurs nerveux ou hormonaux et d'un élément pathogénique que nous avons déjà souvent rencontré, le besoin d'oxygène. L'exploration des cléarances rénales indique que l'irrigation plasmatique du rein, la vitesse de filtration glomérulaire et la fonction des tubes rénaux ne sont pas altérées par le penthiobarbital. Il ne s'en suit cependant pas que la circulation rénale demeure inchangée. Car malgré l'hypotension apparaissant parfois pendant l'anesthésie aux barbituriques, le transit plasmatique dans le rein ne semble pas modifié. Cela signifie qu'il existe dans ces cas une augmentation de la résistance au passage du sang dans le rein, probablement au niveau des artérioles afférentes.

Au cours d'anesthésies à l'éther, les cléarances à la créatine et au P.A.H. ne sont pas altérées tant que la narcose reste légère. Quand apparaissent l'anoxémie et la dépression respiratoire de l'anesthésie profonde, la cléarance rénale pour les deux substances que l'on vient de citer se déprime. Cet effet est dû à la vaso-constriction des artérioles rénales afférentes, à une dépression du transit plasmatique et de la filtration glomérulaire. Il ne dépend pas du niveau de la pression artérielle générale.

L'élimination rénale de l'eau est notablement réduite par les barbituriques mais jamais inhibée ainsi que l'ont montré les études expérimentales pratiquées chez le chien. Il semble que l'influence des barbituriques sur la diurèse ne soit pas exclusivement un phénomène rénal ou circulatoire. Elle serait également sous la dépendance du système nerveux central.

**f) Action des anesthésiques sur le sang.**

Les modifications de la composition du sang qui ont été relevées pendant et après l'anesthésie sont dans la plupart des cas la conséquence de troubles que celle-ci fait naître dans les organes régulateurs des principales fonctions. Pour certaines de ces modifications, il est impossible de tracer un schéma se reproduisant régulièrement après toute anesthésie. Nous nous écartons, en effet, de plus en plus de la cause originelle des troubles et ceux-ci dépendent de trop de facteurs combinés : nature de l'anesthésique, points d'attaque physio-pathologique de celui-ci, profondeur de la narcose, méthode d'administration du produit, etc... Aussi, la variabilité des conséquences augmente-t-elle parallèlement à celle des causes.

**Equilibre acide-base :** Comme nous l'avons vu, l'anesthésie est capable de troubler profondément le jeu des fonctions respiratoire, circulatoire et rénale dont le rôle primordial est de maintenir dans les limites physiologiques l'équilibre acide-base du sang et des tissus, mais son action peut être très différente selon les circonstances et varier suivant la nature de l'anesthésie, la durée de la narcose, sa profondeur, l'appareil au moyen duquel le produit est administré, le pourcentage d'oxygène et d'anhydride carbonique présent dans l'air inspiré du sujet.

L'éther administré à doses modérées provoque une surventilation. Celle-ci développe un état d'alcalose gazeuse par suite de l'élimination d'une quantité excessive d'anhydride carbonique. Si cette alcalose gazeuse se prolonge, les régulateurs de l'équilibre acide-base interviennent et l'élimination de bases par les reins rétablit à sa valeur normale la relation :

CO<sub>2</sub> libre

---

CO<sub>2</sub> combiné

L'anesthésie profonde et prolongée à l'éther (une heure) entraîne une diminution modérée de la réserve alcaline qui correspond assez étroitement à l'élévation du taux d'acide lactique.

**Sur la concentration du sang,** l'influence de l'éther s'oppose en partie à celle du penthiobarbital. Alors que l'éther provoque une diminution du volume plasmatique et une hémococoncentration chez l'animal comme chez l'homme, le penthiobarbital entraîne un appel des liquides tissulaires vers l'aire vasculaire réalisant, une hémodilution. Mais cette action reste faible, fugace, et moins importante que celle de l'éther.

En ce qui concerne les **électrolytes**, les modifications sont en règle générale peu sensibles. Ainsi, après une heure d'anesthésie à l'éther, le sérum du chien n'accuse pas d'altération significative du taux du sodium et du chlore. La kaliémie serait légèrement abaissée au cours de l'anesthésie au penthiobarbital. Pour le calcium, les résultats observés manifestent une certaine régularité : une hypocalcémie semble être de règle pendant l'anesthésie comme d'ailleurs pendant le sommeil physiologique.

Nous ne pouvons terminer cette rapide étude de la physiopathologie des anesthésiques généraux par inhalation et par voie intraveineuse sans mentionner **un anesthésique général gazeux : le protoxyde d'azote**. Si nous le citons en fin de chapitre c'est que les caractéristiques principales de ce gaz sont sa parfaite innocuité et son absence de toxicité pour quelque organe que ce soit. En effet, administré avec une dose suffisante d'oxygène, c'est le seul agent anesthésique dénué de toute action déprimante ou stimulante sur les centres bulbaires. Le protoxyde d'azote ne semble devoir garder en ce jour comme indication préférentielle, que des anesthésies courtes et superficielles. Dans les autres cas, il ne peut jouer qu'un rôle d'auxiliaire, rôle, il est vrai, nullement négligeable, puisqu'il permet un dosage de sécurité de l'anesthésique principal.

Ainsi, au terme de ce bref rappel, on peut conclure que l'anesthésique général, puissant, unique, n'est pas dénué de toxicité sur la plupart des organes lorsqu'il est donné à doses importantes : or, précisément, il est nécessaire d'user de fortes doses, parce qu'employé seul. On comprend dès lors que l'on ait tenté de limiter ces doses en les utilisant en association et en s'appuyant sur

le fait que la toxicité de chacune ne porte pas obligatoirement sur les mêmes organes. Dans le but identique d'une diminution de la toxicité globale, il a malgré tout fallu séparer l'élément relâchement, dans le complexe «anesthésie générale», par l'emploi de curarisants au cours de l'intervention. Mais les curares présentent, eux aussi, des effets secondaires néfastes d'ordre neuro-végétatif et surtout dépressif sur la respiration, avec le cortège de complications que cela implique lorsque leur correction n'est pas parfaitement assurée.

Ainsi, nous comprenons pourquoi, **les anesthésiologistes** insuffisamment satisfaits des méthodes qui leur étaient jusque-là proposées, **ont introduit dans la pharmacopée de nouvelles drogues en insistant sur le facteur qui reste malgré tout essentiel lorsqu'on pose l'indication d'une anesthésie générale : la suppression de la douleur.**

---

## CHAPITRE II

---

### MÉTHODES NEUROPLÉGIQUES A DOMINANTE ANALGÉSIQUE

---

#### A. — ESSAIS DE DÉFINITION

En 1959, **J. Du Cailar** et ses collaborateurs (Montpellier), attirèrent l'attention sur l'utilité d'une association, en anesthésiologie, de deux drogues : le pyrrolamidol ou palfium et la levomépromazine ou nozinan. Ils constatèrent que l'administration simultanée de ces deux substances entraîne une ataraxie associée à une analgésie. Autrement dit, selon le terme proposé par **Hayward** et **Butt**, ils obtenaient un état « d'ataralgésie ».

**L'Ataraxie doit elle-même se définir sur un plan non seulement psychique mais encore organique.** Sur le plan psychique, il s'agit d'un effet de relaxation centrale, de calme mental, de détente et d'apaisement avec absence d'excitation psychique et perte de l'anxiété. Le sujet est indifférent mais il ne dort pas; il perçoit cependant les sensations douloureuses mais la composante émotionnelle qu'elles déclenchent habituellement n'existe plus. L'action des drogues entraînant cet effet paraît se situer sur la substance réticulée du tronc cérébral.

Sur le plan organique, l'état d'ataraxie se définirait également selon **Laborit** comme un effet de relaxation qui correspondrait à un changement d'orientation métabolique responsable, sur le plan de la bioélectricité cellulaire, d'une augmentation de la polarisation membranaire avec rentrée de l'ion potassium dans le compartiment cellulaire, d'où augmentation du potentiel de repos et de ce fait du capital énergétique. Cliniquement, la méthode des bilans ioniques et la mesure de l'excitabilité neuro-musculaire per-

mettraient de mettre en évidence ces différents faits. C'est ainsi que l'on peut dire paradoxalement que l'ataraxie doit se traduire par une hyperexcitabilité cellulaire. Les « neuroleptiques », les ganglioplégiques entraînent, nous le savons, cet état d'ataraxie tel que nous venons de le définir.

Dans nos associations de drogues, nous pensons utiliser plutôt des « neuroleptiques » que des « neuroplégiques ».

Pourquoi cette discrimination terminologique en faveur des « neuroleptiques » ?

Étymologiquement, la différence entre neuroleptique et neuroplégique réside dans les suffixes -leptique et-plégique. Le suffixe-leptique vient du grec *ληπτειν*. Il signifie : dépouillé de sa peau, de sa pellicule. Il est issu du verbe *λαμβάνω* : je tiens suspendu plus ou moins passivement, je prends, je saisis. Il traduit donc à la fois un rapt et quelque chose de soudain. Le suffixe-plégique vient de *πλησσω* : je frappe, ou plus exactement de substantif *πληγη* : un coup. Sous cette forme il traduit donc quelque chose de soudain mais il évoque aussi la brutalité du coup et ses conséquences. On peut donc en déduire prudemment l'idée d'une brutalité moindre dans le suffixe-leptique, d'une efficacité plus spectaculaire, plus importante dans le suffixe-plégique.

Conformément à l'étymologie, **Huguenard** a défini la neuroplégie comme une paralysie brutale : « Est réputée neuroplégique, (adjectif et non substantif) toute substance ayant une action étendue sur les différentes fonctions nerveuses centrales et périphériques. En pratique, les différents effets d'une telle drogue s'exercent sur la substance réticulée du tronc cérébral et masquent toutes les autres. » L'auteur souligne que la neuroplégie existe parce que correspondant à un état bien défini du sujet : pas les « neuroplégiques » qui sont en réalité des « neuroleptiques ». En reprenant la pensée d'**Huguenard**, nous pourrions dire : **la neuroplégie est une fin, les neuroleptiques en sont les moyens.**

Ainsi dans l'association proposée plus haut, l'analgésique (le Pyrrolamidol) apporte au neuroleptique (la Levomépromazine) la suppression de la perception douloureuse, permettant de créer ainsi cet état de quiétude sans narcose qui ne peut être obtenu en chirurgie avec les grands anesthésiques généraux que par l'emploi de fortes doses.

Quelle que soit l'efficacité de l'ataraxie, il nous a semblé souhaitable de provoquer la perte de conscience dans la plupart des cas. Il est en effet malaisé d'obtenir une ataraxie suffisante avec les drogues dont nous disposons. Aussi, nous sommes-nous demandé dans quelle mesure la persistance d'une « perception » trop intense ne risquait-elle pas, sinon de provoquer des troubles perceptoires (supprimés par l'effet neuroleptique), du moins d'entraîner secondairement, des séquelles émotionnelles.

C'est la raison pour laquelle nous adjoignons à l'association neuroleptanalgésique, un narcotique que nous utilisons à de si faibles doses qu'il serait préférable d'employer à son endroit le terme d'hypnotique. La différence entre ces deux termes traduisant une différence de degrés dans l'efficacité.

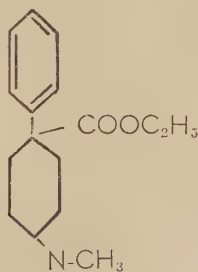
## B. — PHARMACODYNAMIE DES DROGUES

### I. — LES ANALGÉSQUES

#### — PÉTHIDINE ou DOLOSAL.

Lorsqu'en 1939, **Ersleb** et **Schaumann** préparèrent la **Péthidine** ils recherchaient un spasmolytique, substitut de l'atropine. L'étude pharmacologique de cette substance mit en relief ses propriétés analgésiques importantes qui trouvèrent leurs confirmations en clinique.

La **Péthidine** (piridosal, **Dolosal**, dolantine, endolat) est largement utilisée en thérapeutique sous forme de chlorhydrate, sel rapidement soluble dans l'eau. Il s'agit du : 1 - méthyl - 4 - phényl-pipéridine - 4 - carboxylate d'éthyle (Hcl).



Son absorption par les muqueuses digestives (intestin-rectum) est rapide. De même d'ailleurs par voie intramusculaire ou hypodermique. Largement détruite dans l'organisme, elle est à la fois déméthylée et désestérifiée. En effet, on en retrouve moins de 10 % en nature dans l'urine. Cette rapidité de destruction et son élimination empêchent l'apparition d'effets cumulatifs au cours de l'administration prolongée de doses thérapeutiques.

## — PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.

### a) Sur le système nerveux central.

La Péthidine exerce au niveau de l'encéphale des effets morphiniques : euphorie, analgésie, sédation. Cependant, l'action euphorisante est très faible par rapport à celle de la morphine et, de courte durée.

L'analgésie produite par la péthidine semble ressortir d'un mécanisme cortical et sous-cortical. Elle a été étudiée à la fois expérimentalement et cliniquement. Chez la souris son pouvoir analgésique est 5 à 6 fois plus faible que celui de la morphine. Chez l'homme les doses « équianalgésiques » de morphine et de péthidine sont dans le rapport de 1 à 8, 10 mgr de morphine pour 125 mgr de péthidine. Mais, pour ces doses « équianalgésiques » la durée de l'analgésie procurée par la péthidine est plus courte que la morphine. De même à doses équivalentes de péthidine et de morphine, l'action analgésique de la péthidine ne s'exerce que chez 60 à 80 % des malades traités.

La **péthidine** n'est hypnotique qu'à doses élevées, le sommeil produit est généralement superficiel et de courte durée. Chez l'homme, l'E.E.G. n'est pas modifié par les doses thérapeutiques uniques de péthidine; les ondes lentes n'apparaissent qu'après administration prolongée de fortes doses à intervalles rapprochés. Elle ne produit ni nausée, ni vomissement exagéré, encore faut-il administrer la drogue chez les malades couchés, car des incidents de cet ordre pourraient survenir chez les malades ambulatoires.

### b) Sur la respiration.

Les doses thérapeutiques même élevées ne dépriment que très peu la respiration. Elles n'affectent pas non plus les réflexes de la toux.

### c) Sur le cœur et la circulation.

Expérimentalement, l'injection intra-veineuse de péthidine provoque de la bradycardie et de l'hypotension surtout consécutive à une vaso-dilatation périphérique marquée, due en partie à une libération d'histamine. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques, on ne note pas d'effets déplaisants sur l'appareil cardio-vasculaire.

### d) Sur l'appareil digestif.

La péthidine exerce des effets anti-spasmodiques sur l'intestin isolé lorsque celui-ci a été soumis à l'action spasmogène de l'acétylcholine, de l'ésérine ou de la pilocarpine. Chez l'homme la péthidine n'altère pas la motilité colique, mais agit sur l'intestin grêle en provoquant une élévation du tonus avec spasmes intermittents, d'où diminution du nombre des contractions propulsives. D'autre part, la péthidine provoque le spasme du sphincter d'Oddi et augmente la pression dans les voies biliaires.

e) D'après **Gaenslet** et coll. (1948), chez l'homme :

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| Pression biliaire au repos .....                  | 37  |
| Pression biliaire après codéine : 60 mgr I.M..... | 94  |
| — — — péthidine : 100 mgr I.M.....                | 144 |
| — — — morphine : 10 mgr S.C. ....                 | 175 |

Il faut noter toutefois que les observations cliniques démontrent que sur l'intestin, la péthidine a un pouvoir spasmogène très inférieur à celui de la morphine et qu'elle ne provoque pas de constipation.

Enfin, pour terminer cette étude pharmacologique, rappelons que la péthidine supprime le bronchospasme provoqué par l'histamine ou les dérivés de la choline. Cliniquement, l'effet spasmolytique bronchique est suffisamment important pour justifier l'emploi de la péthidine comme adjuvant d'une thérapeutique symptomatique de l'asthme bronchique.

### Posologie et modes d'administration.

La péthidine s'emploie par voie buccale en comprimés de 2,5 à 5 cgr mais habituellement, elle est administrée en solution à 5 % (ampoules de 2 cc3) par voie intra-musculaire ou intra-vei-

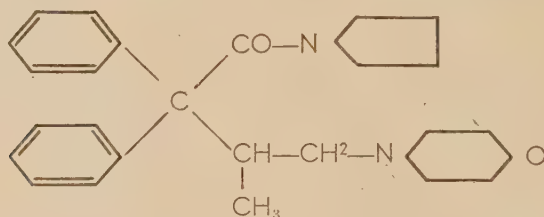
neuse. Pour l'utilisation de cette dernière, la solution doit être diluée et injectée très lentement. L'injection hypodermique est à rejeter par suite des phénomènes d'irritation qu'elle peut produire.

— PYRROLAMIDOL ou R.875 ou PALFIUM.

Le **Palfium** ou **R. 875** ou Dextromoramide étudié par **P.A. Janssen** et **A.H. Jagueneau** en 1956-1957 entre dans le groupe des analgésiques dérivés du diphenylmethane.

Sa structure chimique est la suivante :

d-2,2 diphenyl 3 methyl 4 morpholino butyryl pyrrolidine



Expérimentalement, le pyrrolamidol se montre l'analgésique le plus actif actuellement connu, sur divers animaux de laboratoire. Chez le chien, l'action analgésique est cinq fois supérieure à celle de la morphine (**J. La Barre, 1958**).

**Eddy - Halbach et Broenden** confirmèrent ces résultats en publiant en 1956 un tableau comparatif du Pyrrolamidol avec d'autres dérivés analgésiques.

**Doses équi-analgésiques**

(E D 50, en mg/ Kg/sc chez la souris)

|                    |      |
|--------------------|------|
| Péthidine .....    | 9,90 |
| Morphine .....     | 2,10 |
| Physeptone .....   | 1,60 |
| Diamorphine .....  | 0,90 |
| Levorphan .....    | 0,50 |
| Pyrrolamidol ..... | 0,12 |

**Etude pharmacologique.**

C'est un analgésique d'action centrale. Son action sur les syndromes thalamiques et sur la douleur d'origine protubérantielle le

montre. Mais il n'agit pas sur tous les éléments anatomiques du thalamus et du tronc cérébral : il semble avoir une action élective sur les neurones de la voie de la douleur et il respecte totalement ceux de la sensibilité superficielle. A un degré moindre, il agit également sur les autres formations neuronales diencephaliques et bulbaires d'où certains de ses inconvénients chez le sujet éveillé : — clonies oculaires lors de l'injection I.V. (tronc cérébral); un certain degré de somnolence (diencephale); des nausées et vomissements (bulbe); des troubles respiratoires (bulbe).

D'après **Du Cailar**, l'effet analgésique se traduit par une diminution considérable et même une suppression des anesthésiques généraux puissants que l'on peut remplacer par exemple par l'hydroxydione. Cet effet analgésique rendrait ainsi aisé et possible la narcose veineuse sans barbiturique permettant un réveil rapide.

L'effet analgésique est obtenu également par voie orale et par voie intramusculaire (à ce propos signalons un léger avantage de la voie I.M. au point de vue de la profondeur de l'analgésie). L'analgésie débute 5 à 10 minutes après l'injection, 10 à 15 minutes après ingestion. Une douleur d'une intensité donnée nécessite l'administration d'une dose suffisante de R. 875 pour obtenir l'analgésie. Au-dessous de cette dose, le seuil de l'analgésie n'est pas atteint. La médication semble inefficace. Il est nécessaire d'augmenter la posologie lors de douleurs apparemment résistantes. Les doses de l'ordre de 1 à 2 mmg ne semblent pas intéressantes, elles n'ont pas d'action analgésiques et provoquent des troubles secondaires.

**Les effets neuro-végétatifs** du Palfium, bien étudiés chez l'animal comprennent un effet mydriatique chez la souris, un effet atropine-like in vitro (sur l'intestin isolé du lapin) et in vivo (chez la souris). Ils sont moins bien connus chez l'homme et paraissent se rapprocher de ceux constatés chez l'animal. **Deligne** et **David** en effet ont constamment trouvés un myosis, des sécrétions salivaires peu influencées, une tendance à la transpiration, peu ou pas d'action spasmolytique, pas d'effet parasympholytique.

**Au point de vue respiratoire**, on constate après injection I.M. de 10 mmg. de Palfium une somnolence marquée, une bradypnée irrégulière, une cyanose légère pendant 10 à 15 minutes. C'est donc un dépresseur du centre respiratoire. Par voie intra-veineuse il est aussi bradypnéisant puis apnéisant. Cette dépression du centre respiratoire n'est pas en anesthésiologie un inconvénient de la drogue. En effet elle nous permet de préciser la posologie

du R. 875 (injection jusqu'à l'apparition de la bradypnée), en outre elle détermine « en forçant la dose » l'installation d'une apnée centrale très appréciable pour un contrôle de la respiration sous prothèse respiratoire. La durée de cette dépression respiratoire est d'ailleurs bien inférieure à l'effet analgésique.

**Au point de vue cardio-vasculaire**, il n'y a pas de modification de l'activité électrique du cœur après l'administration de R. 875, cliniquement rien de particulier à noter, le pouls reste à son taux initial. Nous pourrions noter après injection intramusculaire une légère action hypotensive de l'ordre de 2 points.

**Chez les artériiŕiques : L. Langeron et Paget** (Lille) signalent une sensation de réchauffement du membre inférieur malade mais il ne semble pas que cette sensation soit accompagnée d'une amélioration des oscillations artérielles.

Pour terminer cette étude pharmacologique il convient de souligner :

Le **R. 875** n'entraîne pas de toxicomanie capable de se substituer à une autre toxicomanie, chez les morphinomanes en particulier. En effet à l'arrêt de la médication, les malades ne présentent de troubles autres que la réapparition de la douleur lorsque la cause persiste.

On peut noter ces quelques remarques générales à propos des examens biologiques : il n'y a pas de perturbation notable sur les bilans électrolytiques, sur la glycémie et le L.C.R., de plus les perturbations pré-existantes n'ont pas été aggravées par l'administration du R. 875.

### — Conclusion.

De cette étude pharmacologique il résulte que :

1°) le R. 875 est un analgésique puissant et réel, c'est-à-dire qu'il supprime la douleur au lieu de la masquer en apportant un dérivatif, comme c'est le cas pour les opiacés;

2°) le R. 875 ne s'est pas montré toxique pour le cœur, le foie et le rein, dont il n'a pas perturbé les fonctions biologiques;

3°) le R. 875 provoque des réactions secondaires mineures mais fréquentes se traduisant le plus souvent par une sensation vertigineuse;

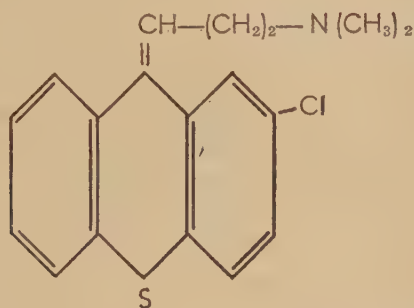
4°) le R. 875 n'entraîne d'autre accoutumance que celle de l'analgésie et ne crée pas de toxicomanie, comme le font les opiacés.

## II. — LES NEUROLEPTIQUES

### — RO 4-0403 ou TARACTAN.

Synthétisé par les laboratoires Hoffman La Roche, le Taractan est un dérivé du thioxanthène. Certaines molécules dérivant de ce noyau possèdent des propriétés pharmacologiques caractéristiques des neuroplégiques et voisines de celles des phénothiazines.

Sa formule chimique est la suivante :



C'est le 2 - chloro - 9 - (3 - diméthylamino-propylidène) - thioxanthène.

Cette formule diffère de celle de la chlorpromazine par la présence d'un atome de carbone à la place de l'azote du noyau et par l'existence d'une double liaison à l'origine de la chaîne latérale.

C'est une substance cristalline jaunâtre insoluble dans l'eau miscible à l'alcool et à d'autres solvants organiques. Son poids moléculaire est de 315,95. Ses courbes d'absorption I.R. et U.V. présentent des analogies certaines avec celles de la chlorpromazine. Elle est décomposée par la lumière et l'oxygène.

#### a) Toxicité.

— **Toxicité chronique :** l'étude de la toxicité chez l'animal montre que cette dernière est faible. En particulier, l'administration journalière pendant plusieurs mois de 6 à 15 mg par Kg de Taractan n'entraîne jamais d'altération sanguine ou anatomo-pathologiques. Par ailleurs, aucun incident digestif, rénal ou cutané. Fond d'œil normal.

Sur ces vaisseaux d'ailleurs on constate une action vaso-dilatatrice nette et prolongée à partir de 0,1 mg/Kg intra-veineux.

— **Toxicité aiguë :** les essais effectués chez la souris montre que la dose léthale pour 50 % des animaux est la suivante : intra-veineux : 28 mg par Kg de poids; sous-cutané : 140 mg par Kg de poids; per-os : 100 mg par Kg de poids.

Le fait que la dose léthale est plus faible par voie buccale que sous-cutanée, montre la bonne résorption digestive du produit. Les doses subléthales et léthales produisent de l'ataxie et des convulsions.

## **b) Etude pharmacologique chez l'animal.**

### **Effets centraux.**

L'expérience effectuée sur un grand nombre d'espèces animales a mis en évidence l'action tranquillisante du produit. Il s'agit d'un effet calmant légèrement hypnotique. Il y a conservation de la réaction aux stimuli extérieurs, avec cependant diminution de la motilité.

Le Taractan inhibe les réflexes conditionnés à peu près deux fois plus que la chlorpromazine.

Si l'expérience est pratiquée avec une température ambiante normale, l'hypothermie est nette. Si l'on pratique dans une atmosphère à 40° on constate une ascension thermique.

On note un renforcement et une prolongation de l'action hypnotique du mébubarbital et des hypnotiques non barbituriques. Le Taractan potentialise également l'action des analgésiques.

Signalons enfin un faible effet sur les convulsions. Quant aux tracés E.E.G., sur l'animal au calme et soumis à aucune agression, le rythme spontané est modifié avec : augmentation de l'amplitude, ralentissement des fréquences, bouffées généralisées hypersynchrones nettes à partir de 3 mg. Kg.

### **Effets périphériques**

**Sur le système cardio-vasculaire.** — Le Taractan chez l'animal anesthésié, est expérimentalement hypotenseur. Cette hypotension est diminuée par l'atropine. La fréquence cardiaque est légèrement accélérée, mais, sur le cœur isolé, une perfusion de la drogue dans les vaisseaux coronaires ne modifie pas le rythme.

**Sur l'appareil respiratoire.** — Le Taractan stimule nettement la respiration chez le chat anesthésié : la ventilation minute augmen-

te de 15 à 25 % pendant 2 à 10 minutes, après 0,025 à 2,5 mg/Kg intra-veineux. Il faut en rapprocher les essais de potentialisation des narcotiques par le Taractan qui se conduit alors comme un antagoniste de la dépression respiratoire. Nous en reparlerons plus loin.

L'action sur la diurèse dans différents essais, s'est montrée faible. Chez l'animal au cardia et au pylore liés, le Taractan ne provoque pas d'hypersécrétion gastrique. Notons pour terminer ce rappel de l'étude pharmacologique chez l'animal, une action anesthésique locale nette, elle a été mesurée au niveau de la cornée de lapin et elle est comparable à celle de la chlorpromazine.

### c) Etude pharmacologique chez l'homme : effets cliniques.

L'utilisation clinique du Taractan en anesthésiologie fut effectuée plus particulièrement par **Du Caïlar** (Montpellier), par **Régent** et **Revil**. Cette drogue, tant par ses propriétés périphériques (anticholinergique - antiadrénergique - antihistaminique) que centrales (relaxatrice, faiblement narcotique, potentialisatrice des anesthésiques généraux et des barbituriques) doit être classée parmi les neuroleptiques.

#### Effets centraux.

Le comportement psychique des sujets soumis aux perfusions de RO 4-0403 est variable mais d'une façon générale après une courte phase d'inquiétude surtout nette chez les malades émotifs, due vraisemblablement aux différentes investigations pratiquées, s'installe progressivement un état d'obnubilation et de désintéressement qui laisse subsister la conscience de l'état de veille. Le sujet peut répondre à des questions simples. A la fin de la perfusion il repose, calme, détendu. Ses mouvements sont pénibles, l'hypotonie musculaire est manifeste. Lorsque l'on interroge ces malades le lendemain de l'intervention, on s'aperçoit qu'il existe une amnésie des faits intervenus pendant la seconde moitié de la perfusion : ils ne se souviennent ni du transport en salle d'opération ni des questions posées à ce moment-là. Il est exceptionnel d'observer une période plus ou moins longue d'agitation avec tremblements, mouvements saccadés des membres, quelquefois contractures musculaires traduisant une atteinte extra-pyramidale. En bref, les effets centraux de la drogue traduisent chez l'homme une action sédatrice, tranquillisante mais ni analgésique ni narcotique aux doses utilisées.

### **Effets cardio-vasculaires.**

On constate toujours sous l'effet des perfusions de Taractan une diminution de la tension artérielle constante et notable (baisse de 30 à 40 mm de mercure). Le pouls s'accélère en réponse à l'hypotension. Cette hypotension paraît traduire une vaso-dilatation puisqu'elle s'accompagne d'une chute de la pression diastolique et d'une excellente circulation périphérique avec pouls plein, bonne coloration, peau chaude, vitesse de remplissage capillaire augmentée.

À l'E.C.G. cette hypotension ne permet pas d'objectiver de trouble du rythme et d'altération du complexe électrique.

### **Modifications biologiques.**

**L'hématocrite :** le RO 4-0403 n'a entraîné aucune variation de la concentration globulaire. La volémie reste, sous son effet, inchangée.

**Mouvements du  $K^+$  :** dans le plasma, on note une hypokaliémie constante après injection de R 4-0403 (\*). La perte se chiffre aux environs de 0,015 gr à 0,040 gr par litre de plasma. Il semble y avoir une migration potassique dans le secteur cellulaire. La constatation d'une augmentation de l'excitabilité musculaire traduisant une augmentation de la concentration du potassium intracellulaire confirme cette notion. Il y aurait une hyponatrémie constante.

Ainsi, le Taractan entraînerait un puissant effet de repolarisation membranaire; objectivée par un bilan potassique cellulaire positif avec élévation de l'excitabilité musculaire, responsable d'une relaxation de la fibre lisse artérielle (vaso-dilatation), cause d'hypotension. Ces modifications périphériques sont accompagnées d'une sédation centrale (ataraxie) pouvant atteindre un certain degré de narcose.

### **Effets respiratoires.**

Au cours des essais cliniques effectués par les divers auteurs avec le Taractan, le rythme respiratoire s'accélère d'une façon constante, mais il s'agit d'une tachypnée modérée. La variation moyenne étant de l'ordre de quatre mouvements respiratoires par minute. La consommation de l'oxygène est dans l'ensemble augmentée et s'élève de façon notable.

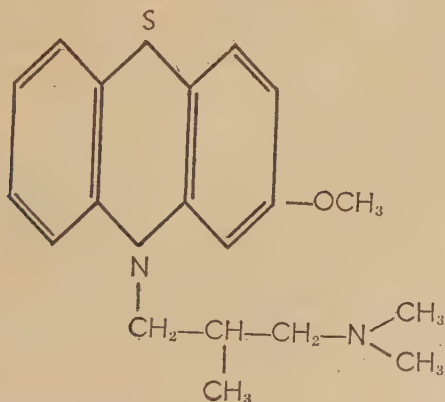
(\*) Du Cailar.

De plus, le R 4-0403 possède à l'égard des dépressions respiratoires des morphino-mimétiques, un effet antagoniste. Cette propriété ne mérite pas le nom d'effet nalorphine-like. En effet, la nalorphine antagonise non seulement les effets ventilatoires des morphinomimétiques mais aussi leurs effets analgésiques, euphorisants, digestifs et cardio-vasculaires. Il s'agit alors dans ce cas d'un antagonisme structural. Mais pour le Taractan, l'antagonisme paraît sélectif à l'égard des effets ventilatoires. Nous pensons donc qu'il faut chercher un mécanisme d'action différent de celui de la Nalorphine. Pour **Du Cailar**, les dépressions respiratoires des morphinomimétiques traduisent une hypo-excitabilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub>, c'est-à-dire une dépolarisation des centres respiratoires; la Nalorphine, en s'opposant par compétition aux effets de ces drogues, rend au centre respiratoire leur excitabilité normale. Avec le RO 4-0403, on peut se demander si une relation ne peut pas être établie entre le fort pouvoir hypokaliémisant avec réintégration du potassium dans le compartiment cellulaire que nous avons décrit et cet effet antagoniste ventilatoire aux morphinomimétiques. Cet antagonisme a été appelé par **Du Cailar**, « effet centro-pneumo-polarisant ».

— NOZINAN ou LEVOMÉPROMAZINE ou 7044 R.P.

Le 7044 R.P. ou **Nozinan** est la méthoxy-3 (méthyl-2' diméthylamino-3', propyl) - 10 phénothiazine lévogyre.

Sa formule développée est la suivante :



Poids moléculaire : 328,5.

Le sel utilisé en thérapeutique est le maléate acide. Il se présente sous l'aspect d'une poudre fine, blanche à reflets beiges,

inodore, sensible à la lumière qui la colore. Son point de fusion est voisin de 190° c. Il est peu soluble dans l'eau. Le PH de la solution aqueuse à 0,3 % est de 4,3.

### Etude Pharmacologique :

#### a) Action sur le système neuro-végétatif périphérique.

##### 1. — Système orthosympathique.

Administré par voie intraveineuse, à la dose de 1 mg par Kg. le **Nozinan** inverse l'hypertension adrénalinique chez le chien, dans des proportions identiques à celles du Largactil. A cette même dose et injecté par la même voie, il protège la souris contre 8 doses léthales 50 d'adrénaline. Sur l'utérus isolé de lapine en anœstrus, il inhibe dans la proportion de 88 % les effets excitomoteurs de l'adrénaline. Par contre, de même que le Largactil, il n'est que faiblement actif à l'égard de la nor-adrénaline.

Le 7044 R.P. agit remarquablement sur les réflexes vasomoteurs complexes. A raison de 1 mg par Kg et par voie veineuse, il inhibe le réflexe orthostatique et diminue de moitié l'hypertension provoquée par l'occlusion des carotides primitives chez le chien.

##### 2. — Système parasympathique.

Les propriétés parasympathiques du **Nozinan** sont très discrètes. C'est ainsi que son activité antisécrétoire demeure fort au-dessous de celle du Largactil.

#### b) Action sur le système cardio-vasculaire.

Les essais entrepris sur le lapin, le chat et le chien révèlent une nette activité hypotensive du 7044 R.P.

#### c) Action antispasmodique.

Sur l'intestin isolé du lapin, à une concentration voisine de 3 mg par litre, le 7044 R.P. inhibe de 50 % le spasme engendré par l'acétylcholine. Quant aux concentrations dues au chlorure de baryum, elles cèdent dans la même proportion lorsque la teneur en 7044 R.P. est comprise entre 5 mg et 10 mg par litre.

#### d) Action antihistaminique.

Le **Nozinan** témoigne d'une très puissante activité antihistaminique. A titre d'exemple, le test de **Bovet-Staub** révèle que le

7044 R.P. à la dose de 20 mg/kg par voie sous-cutanée, chez la souris, est capable de neutraliser 2.000 doses mortelles d'histamine.

e) **Action antichoc.**

A l'égard du choc traumatique pur provoqué chez le rat par la méthode de **Noble et Collip**, le 7044 R.P. exerce une action protectrice encore plus accusée que celle du Largactil, pourtant lui-même déjà fort actif.

f) **Action sur la cholérèse.**

Expérimentalement, le 7044 R.P. n'entraîne aucune diminution de la sécrétion biliaire.

g) **Action anesthésique locale.**

Chez le cobaye, l'injection de 7044 R.P. dans la loge du sciatique, selon la technique de **Meidinger**, détermine une profonde anesthésie locale.

h) **Actions centrales.**

1. — **Actions psycho-motrices.**

La résultante des actions pharmacodynamiques, centrales et périphériques du **Nozinan** est une dépression psycho-motrice encore plus intense, semble-t-il, que celle obtenue avec le Largactil.

Divers tests ont été conçus pour évaluer les modifications de l'activité psycho-motrice. Certains, tels que le test de la traction de **Julou**, celui de la cage au miroir de **Winter et Flataker**, s'adressent à l'instinct, à la curiosité, aux réflexes naturels de la souris. L'activité du 7044 R.P. d'après ces tests, est environ deux fois supérieure à celle de la chlorpromazine.

D'autres tests se fondent sur l'étude des réflexes conditionnés du rat. L'indifférence aux stimuli, qui succède à l'administration du **Nozinan**, est également obtenue avec des doses bien inférieures à celles que nécessite la chlorpromazine.

2. — **Action antiémétique.**

Le **Nozinan** est doué d'une puissante efficacité antiémétique ainsi que le prouvent les essais entrepris chez le chien auquel on a injecté de l'apomorphine.

3. — **Action hypothermisante.**

Après administration sous-cutanée de 2 mg par kg de 7044

R.P. on observe, chez la souris, une hypothermie importante, l'abaissement de la température rectale pouvant dépasser 6° c.

#### 4. — Action potentialisatrice.

Plus encore que le Largactil, le **Nozinan** renforce les effets des anesthésiques généraux, qu'il s'agisse de barbituriques intraveineux ou d'anesthésiques volatils comme l'éther. On constate, également, une action potentialisatrice à l'égard de la morphine.

Le tableau ci-après objective l'activité du **Nozinan**, comparativement à celle de Largactil, vis-à-vis de certains tests d'action centrale.

|                                                            | Nozinan | Largactil |
|------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| Potentialisation de la narcose et de l'analgésie . . . . . | 400     | 100       |
| Hypothermie . . . . .                                      | 300     | 100       |
| Test de la traction . . . . .                              | 250     | 100       |
| Test de Winter et Flataker . . . . .                       | 250     | 100       |
| Test du réflexe conditionné . . . . .                      | 200     | 100       |
| Activité antiémétique . . . . .                            | 90      | 100       |
| Activité cataleptique . . . . .                            | 100     | 100       |

#### Toxicité.

La toxicité aiguë du **Nozinan** a été étudiée sur la souris. Les doses léthales 50 par Kg de poids corporel sont respectivement de 51 mg, 144 mg et 377 mg, selon que le produit a été administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou buccale.

Des essais d'intoxication chronique ont été tentés par voie orale chez le rat et le chien.

— Chez le rat, l'administration quotidienne à deux séries d'animaux de 5 mg ou de 10 mg par Kg pendant quatre semaines consécutives, n'entraîne ni troubles digestifs, ni chute pondérale. On note simplement un syndrome dépressif, qui s'installe dès les premiers jours, atteint son maximum au troisième ou quatrième jour, pour finalement disparaître à peu près complètement. Les bilans fonctionnels mettent en évidence l'absence de toute altération rénale, hépatique ou sanguine. L'examen histologique des viscères ne révèle aucune lésion toxique.

— Chez le chien, après administration journalière, à deux lots d'animaux, de 2,5 mg ou de 5 mg par Kg, durant quatre semai-

nes consécutives, on note la stabilité pondérale, un certain état de désintéressement ainsi qu'un abaissement progressif mais transitoire de la tension artérielle.

En outre, on note aucune modification de la formule leucocytaire et de la coagulabilité sanguine. L'examen anatomo-pathologique des animaux sacrifiés atteste l'intégrité des parenchymes viscéraux.

### LIBRIUM ou Ro 5-0690

Le Ro 5-0690 est un nouveau dérivé de la série de la benzodiazépine qui, dans le domaine des sédatifs, représente une classe entièrement nouvelle.

Il s'agit d'une substance blanche, cristalline, très soluble dans l'eau.

Au cours de l'expérimentation animale, ce produit a fait preuve d'une action sédatrice avec faible composante hypnotique, rappelant par là le méprobamate; il se montre cependant plus actif. Il entraîne, également, une relaxation musculaire et il a, chez différents animaux d'expérience, un effet stimulant sur l'appétit.

### ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

#### I. — TOXICITÉ.

##### a) Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë chez la souris et le rat donne les doses léthales suivantes :

| Administration | DL 50 en mg/Kg |       |
|----------------|----------------|-------|
|                | Souris         | Rat   |
| Per-os         | 720            | 2.000 |
| s.c.           | 530            | 800   |
| i.m.           | 268            | —     |
| i.v.           | 95             | 165   |

Les doses élevées et toxiques provoquent, chez la souris, une paralysie respiratoire.

b) **Toxicité subaiguë :**

**Administration intraveineuse :** deux chiens reçoivent pendant 5 jours, des doses croissantes de Ro 5-0690. Entre 4 et 32 mg/kg, on observe une ataxie légère ou d'importance moyenne; à 64 mg/kg, on note des vomissements et de la torpeur.

**Administration per-os :** doses croissantes durant 5 jours. Entre 5 à 80 mg/kg, on note de l'ataxie. L'administration quotidienne de 30 mg/kg pendant une semaine ou de 20 mg/kg pendant 2 semaines provoque de l'ataxie, de la diarrhée et une stimulation de l'appétit qui se traduit par une augmentation de poids.

c) **Toxicité chronique :**

Des rats en croissance reçoivent quotidiennement 15, 30 et 60 mg/kg de Ro 5-0690 en supplément à leur régime pendant 13 semaines. On note, que, par rapport aux rats témoins les prises de nourriture sont en général plus fortes, se traduisant par une augmentation de poids plus grande que celle des rats témoins. Les contrôles hématologiques effectués après 4, 8 et 12 semaines, ainsi que l'examen histopathologique des organes furent normaux.

Chez le chien, des doses de 5, 10 et 15 mg/kg, données chaque jour pendant 13 semaines, provoquèrent une certaine ataxie qui diminue au bout de 2 semaines et de la diarrhée qui disparut après la deuxième semaine. L'appétit fut par contre stimulé et les animaux avaient un poids supérieur de 22 % au poids initial, alors que chez les témoins l'augmentation n'était que de 3,6 %. Chez 3 animaux, on constate une légère diminution du taux d'hémoglobine et de la valeur de l'hématocrite sans changement de la formule blanche.

L'étude histologique des tissus ne révéla aucune modification.

## 2. — PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.

a) **Comportement des animaux :**

A la dose de 1 mg/kg, le **Librium** diminue électivement l'agressivité et l'irritabilité sans réduire l'activité. Cet effet a pu être démontré de façon spectaculaire chez plusieurs espèces animales (lynx, tigre, singe). Le **Librium** diffère à ce point de vue des méprobamates et de la chlorpromazine pour lesquels la sédation de l'agressivité s'accompagne toujours d'une importante sédation motrice.

Avec le **Librium**, la sédation motrice n'apparaît que si on augmente la posologie; dans ce cas, selon la dose administrée on observe d'abord une réduction d'activité avec hypotonie musculaire, puis une ataxie et enfin un effet hypnogène.

Chez le rat, par exemple, l'administration per-os de 10 à 20 mg/kg exerce une action sédative avec relâchement musculaire et celle de 50 à 100 mg/kg provoque une ataxie.

Chez le chien, l'ataxie apparaît dès 20 à 40 mg/kg et avec 80 mg/kg on note un effet hypnogène.

#### b) Potentialisation de la narcose :

15 minutes après l'administration sous-cutanée de Ro 5-0690, des souris reçoivent une dose intrapéritonéale de 4 gr/kg d'éthanol (dose non anesthésiante). On obtient, dans ces conditions, avec des dose de Ro 5-0690 variant entre 5 et 20 mg/kg, une durée de narcose de 3 à 110 minutes, ce qui représente un bon effet de potentialisation de l'anesthésie.

Chez la souris, après injection de 60 mg/kg de pentobarbital, l'injection de 25 mg/kg de Ro 5-0690 triple la durée du sommeil.

#### c) Effets sur le cœur et la circulation :

Chez l'animal éveillé, à la dose de 1 mg/kg i.v., le **Librium** ne produit absolument aucun effet cardio-vasculaire. A la dose de 2 à 16 mg/kg, il provoque un abaissement faible et passager de la tension artérielle et un ralentissement insignifiant du pouls. Le **Librium** ne modifie pas l'effet de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de la sérotonine sur la pression sanguine.

Chez l'animal anesthésié, le **Librium**, à la dose de 2 à 10 mg/kg, entraîne une chute tensionnelle transitoire de 10 à 40 mm de mercure.

#### d) Action antiphlogistique :

Le Ro 5-0690, administré par voie sous-cutanée à des doses variant entre 12,5 et 100 mg/kg chez le rat, développe des effets analgésiques antipyrétiques et antiphlogistiques sensiblement égaux à ceux de l'aminopyrine.

Enfin, on n'a pas noté pour le Ro 5-0690 d'effet antitussigène, ni d'action anti-émétique.

### 3. — ÉTUDE MÉTABOLIQUE DU LIBRIUM.

Chez l'homme :

Après administration, 2 jours de suite, de 150 mg de **Librium**, on note, non seulement pendant les 2 jours du traitement mais également au cours des 2 jours suivants, une montée progressive des taux plasmatiques de Ro 5-0690. Puis, le taux sanguin diminue lentement et progressivement pendant plusieurs jours.

Cela suggère que le Ro 5-0690 s'accumule dans les tissus puis est libéré graduellement dans le plasma.

L'excrétion urinaire quotidienne est approximativement égale à 1 % de la dose ingérée. Cette excrétion est peu modifiée dans les jours qui suivent l'administration du produit.

### 4. — ÉTUDE CLINIQUE.

#### Activité.

Le **Librium** exerce, en clinique, une action particulièrement nette sur les manifestations anxieuses. Il produit une détente psychique et régularise le rythme nyctéméral quand il est perturbé. Il exerce, en outre, une action relaxatrice sur la musculature striée ainsi qu'un effet anti-convulsivant.

- névroses d'angoisse;
- phobies;
- névroses d'organes et manifestations psychosomatiques;
- états de tension psychique avec irritabilité;
- troubles caractériels des alcooliques.

Des résultats encourageants ont encore été observés dans les états spastiques de la musculature striée notamment chez certains rhumatisants, des hémiplegiques, des paraplégiques.

Des essais limités chez les épileptiques ont confirmé les propriétés anticonvulsivantes.

Pour toutes ces indications, le traitement buccal est suffisant.

Il existe depuis peu, une forme injectable par voie I.M. qui pourra rendre des services :

- dans le traitement des excitations alcooliques aiguës;
- dans celui de certains états psychiâtriques avec angoisse ou agitation particulièrement marquée;

— dans la préparation à l'anesthésie où l'action anxiolytique et l'action potentialisatrice vis-à-vis des narcotiques du **Librium** pourront se révéler fort utiles;

— au cours de l'accouchement : le **Librium** pourra aider à faciliter la période de dilatation de par son action relaxatrice sur la musculature striée.

## 5. — TOLÉRANCE.

Avec les doses habituellement utilisées (10 à 40 mg) la tolérance est excellente. Quand la dose dépasse 50 mg, on s'expose à certains effets secondaires plus ou moins importants selon les individus, notamment à l'apparition d'une ataxie et d'une action hypnogène. On a signalé également, mais très rarement, des exanthèmes, des nausées, une leucopénie légère.

## 6. — PRÉSENTATION.

Le Ro 5-0690 est présenté en capsules à 10 mg et en ampoules à 50 mg.

## 7. — POSOLOGIE.

### a) **per-os :**

La posologie habituelle est de 30 à 40 mg par jour soit 3 à 4 capsules à 10 mg. Dans les cas psychiâtriques graves, on pourra augmenter ces doses de façon assez sensible.

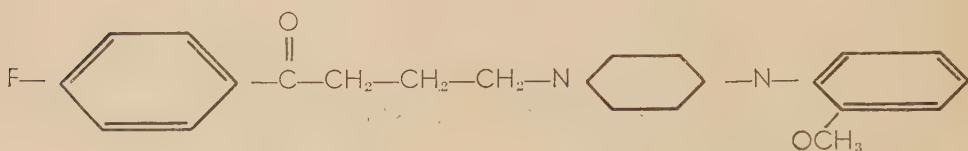
### b) **administration I.M.**

#### — **en anesthésie :**

On conseille l'administration IM de 50 à 100 mg de **Librium** 1 heure avant le début de l'anesthésie et une administration de 20 à 50 mg le jour précédent l'intervention.

## 20-28 M.D.

Nouveau neuroleptique d'acquisition récente, le 20-28 M.D. est une butyrophénone pipérazinée, de structure complexe, ayant une action antipsychotique; sa formule est :



De sa structure pipérazinée on peut déduire certains effets secondaires : peu de somnolence, peu d'hypotension, légère augmentation de la réflectivité, enfin action cataleptisante plutôt que sédative.

Son action a été expérimentée et comparée à celle des médicaments de même type.

### Etude Pharmacologique.

a) **Chez le rat** : en injectant des doses croissantes, on note l'installation de plus en plus précoce d'un état de quiétude dont la durée devient de plus en plus longue, avec larmoiement, inhibition de la motilité spontanée et abaissement de la température pendant 5 heures. L'action hypertensive de l'adrénaline est inhibée mieux que la chlorpromazine ou l'halopéridol. Il n'y a pas de chute tensionnelle sous narcose; et en fin d'action, on observe un retour à l'état antérieur sans séquelles.

b) **Chez le chien** : on retrouve les mêmes effets avec, parfois, quelques légers tremblements musculaires. L'animal ne présente au point de vue fonctionnel, ni convulsions; ni diarrhée, ni salivation, ni vomissements, ni troubles respiratoires. Il n'est pas agressif, mais désintéressé; par contre l'analgésie est peu prononcée.

Les effets se terminent après 3-4 heures pour une dose de 0,30 mg/kg, un jour et demi pour une dose de 5 mg/kg et deux jours pour une dose de 20 mg/kg.

Les vomissements déclenchés par l'apomorphine sont nettement inhibés par le 20-28 M.D. à doses faibles; à partir de 0,31 mg/kg,

cette inhibition est absolue. En cela, l'effet du 20-28 M.D. surpasse celui de la chlorpromazine.

Son action synergique à l'égard des barbituriques a été relevée au cours de ces expériences.

c) **Chez l'homme** : jusqu'à présent, le 20-28 M.D. a surtout été expérimenté en psychiatrie et en anesthésiologie neuro-chirurgicale (**L. Deligne**). La voie intraveineuse est peu utilisée en psychiatrie, car elle est accusée de provoquer parfois nausées ou vomissements. Au contraire, l'administration par voie intramusculaire n'a donné lieu à aucun accident. Le médicament donne une impression de grande sécurité dans son usage, contrairement aux autres neuroleptiques.

La sédation est rapide, intense. Après l'apaisement, survient en une demi-heure à deux heures, un sommeil calme, relativement court. Le malade réagit aux bruits de sollicitations.

Les modifications de certains électro-encéphalogrammes enregistrés sous 20-28 M.D. sont supposées, par **Morin** et ses collaborateurs, être « liées à l'action adrénolytique du produit comparable à la vagotonie normale du sommeil ».

La dose moyenne de 10 à 20 mg peut être renouvelée, à la demande, toutes les deux à trois heures. La dose suffisante par jour pour un adulte normal, oscille autour de 80 mg, la dose maxima étant de 100 à 320 mg. L'injection de 40 à 60 mg en moins d'une demi-heure ne provoque aucun effet nuisible décelable.

Le 20-28 M.D. a été utilisé sans inconvénient chez les diabétiques, cardiaques, azotémiques, séniles, dénutris et déshydratés, épileptiques et dans les états confusionnels post-suicide pharmacologique.

On ne relève aucune action nocive sur le sang, ni sur le foie.

**Fouks, Morin** et leurs collaborateurs accusent le 20-28 M.D. de déclencher un certain degré d'hypotension; par contre **P. Masquin, J. Delay** et leurs collaborateurs notent que, contrairement à la plupart des neuroleptiques, le 20-28 M.D. ne provoque pas d'hypotension orthostatique et, même, qu'il fait augmenter maxima et minima de un à deux points, quand il est utilisé à forte dose.

Nous avons signalé le 20-28 M.D. à titre documentaire, sans l'employer au cours de notre expérimentation clinique.

## C. — TECHNIQUES D'UTILISATION

Les différentes drogues, analgésiques et neuroleptiques dont nous venons de rappeler brièvement la structure chimique et un peu plus longuement les propriétés pharmacologiques, ont déjà trouvé, durant ces dernières années, de nombreuses applications cliniques. En effet, diverses écoles d'anesthésiologistes emploient, de manière courante, l'association « neuroleptique-analgésique » dans les secteurs les plus variés de la chirurgie moderne. Aussi, avant de présenter dans notre dernier chapitre les résultats et l'étude de nos observations, basées précisément sur ces techniques d'anesthésie, il nous a paru nécessaire d'en faire l'analyse.

Avant que de l'utiliser en association, le R. 875 ou **Palfium** fut employé par **Deligne** (Paris) comme adjuvant analgésique per-opératoire de l'anesthésie générale dans de nombreuses interventions de Neuro-chirurgie, d'O.R.L., d'Ophtalmologie et de stomatologie. **Deligne** prescrit les prémédications habituellement usitées; la presque totalité de ses malades sont intubés, comme il sied en chirurgie cervico-faciale. Il utilise le R. 875 en injections intra-veineuses fractionnées, renouvelées, par doses allant du 1/4 de mgr à 1 mgr, en diluant 5 mgr dans 20 cc d'eau bi-distillée. Les réinjections sont pratiquées à la demande chaque fois que l'anesthésie semble s'alléger ou systématiquement, en prévision de stimuli opératoires douloureux. Il convient cependant d'évaluer les effets respiratoires du **Palfium** en appréciant le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires : un certain degré de bradypnée peut d'ordinaire être toléré, la bradypnée du **Pyrrolamidol** s'accompagnant, comme celle due à la **Péthidine**, d'une augmentation de l'amplitude.

La technique générale de cette méthode préconisée par **Deligne** présente pour l'auteur les avantages suivants :

— Une potentialisation très nette du narcotique (en l'occurrence le Penthiobarbital) et du protoxyde d'azote. Le Protoxyde d'azote, en particulier, acquiert une efficience qu'on ne lui connaissait pas, fait également signalé dans la thèse toute récente de **J. Guerin** (Bordeaux). A la concentration de 50 %, le Protoxyde

d'azote manifeste un « pouvoir narcotique réel, et pas seulement analgésique, comme il est de coutume à cette faible concentration.

— Une action antitussive spectaculaire; le R. 875 fait cesser en quelques secondes les efforts de toux, d'expulsion du tube endo-trachéal en anesthésie trop légère.

**B. Constantin** (Armée) a également insisté sur l'emploi du **Palfium** comme analgésique per-opératoire. L'auteur signale là encore, une réduction appréciable des doses de narcotiques : 30 % en moyenne, dont plus de 80 % pour les réinjections.

Sans abandonner les méthodes classiques, **R. Niclausse, M. Sabbathié, A. Dantec** (Bordeaux), ont voulu les compléter par l'utilisation per-opératoire du **Palfium**, en chirurgie O.R.L. Le siège des interventions dans cette spécialité rendait souvent souhaitable et même indispensable l'intubation trachéale, mais on reculait devant la profondeur de l'anesthésie requise, partant, la durée du réveil et ses risques. Or, fait remarquable, constaté par tous les auteurs, le R. 875 permet l'intubation sous anesthésie légère. Second fait, déjà souligné plus haut, la tolérance excellente de la sonde va cependant de pair avec une conservation des réflexes de désobstruction pharyngée à l'extubation. Cette diminution de la réflectivité laryngée permet de multiples actes d'exploration O.R.L., d'étendre le confort de l'anesthésie générale.

Nous avons déjà signalé, dans la première partie de ce chapitre, l'administration simultanée du **Palfium** et du **Nozinan** ou **Lévomépromazine**. Cette association « ataralgésiante », ainsi dénommée par leurs auteurs, **J. du Cailar, J. Hérail** et **J. Roux**, fut à la base de nombreuses « anesthésies générales » pratiquées par l'école Montpellieraine.

L'association R. 875-**Nozinan** est très puissante, aussi les auteurs préconisent-ils sa dilution et son injection à doses fractionnées. Elle procure une excellente sédation sans agitation, une vasoplégie sans tachycardie, une stabilisation vasculaire certaine. Elle ne détermine pas de troubles du transit ou de rétention urinaire, mais peut entraîner à forte dose une notable dépression respiratoire associée à une discrète baisse tensionnelle avec peu de modifications du pouls. On retrouve dans cette dépression respiratoire les effets du R. 875, fortement potentialisés par la **Lévomé-**

**promazine**. Utilisée en Chirurgie viscérale par **J. du Cailar** et ses collaborateurs, cette association nécessite l'adjonction de drogues complémentaires apportant un effet narcotique et une myorésolution. L'effet narcotique leur est fourni de préférence par l'**Hydroxydione**, troublant peu les métabolismes cellulaires, assurant un réveil calme et lucide. Le **Penthiobarbital** serait à éviter en raison de son puissant effet potentialisateur du R. 875 et de sa lenteur d'élimination. L'effet myorésolutif leur est habituellement apporté par un curare dont le choix ne pose aucun problème.

Cependant, en conclusion de leurs essais cliniques avec l'association **Palfium-Nozinan**, ils attribuent le plus grand mérite des bénéfices constatés au R. 875. Il leur paraît à lui seul responsable dans leurs techniques : de la suppression des anesthésiques généraux, des réveils calmes, rapides et d'emblée lucides, de la sédation post-opératoire. Ils conviennent néanmoins du rôle non négligeable de la **Lévomépromazine**. Elle renforce l'analgésie du **Palfium**, elle apporte la quiétude centrale nécessaire à l'installation de l'« ataralgie », elle permet une stabilisation vaso-motrice.

Une autre association « ataralgésiante » a été proposée par **du Cailar**, il s'agit du **Palfium-RO 4-0403**. **Régent** et **M. Revil, Huguenard** et **G. Barrier** utilisèrent également le RO 4-0403 ou **Taractan** seul ou en association, et par là même en précisèrent les modalités cliniques d'emploi.

L'étude a consisté à perfuser par voie veineuse du **Taractan** à la fois comme agent de prémédication et d'anesthésie (**Barrier**). Le soluté servant de support était peu abondant : 250 millilitres, mais très actif; c'était du soluté glucosé à 30 % auquel on avait ajouté 40 unités d'insuline. **Du Cailar** a ramené à 15 % le taux du glucose pour atténuer ses effets diurétiques peut-être responsables de l'élimination trop rapide de la drogue. **Régent** pour sa part, emploie simplement un soluté glucidique isotonique. Pour résumer les faits, le RO 4-0403, administré de cette manière (voie I.V.), entraîne chez l'homme :

- un état crépusculaire et de relaxation psychique,
- une hypotension légère mais tenace sans tachycardie notable,
- une augmentation de la consommation d'oxygène,

— tandis que l'effet sur « l'énergie potentielle » de la cellule mise en évidence par le bilan potassique cellulaire et l'excitabilité neuro-musculaire n'est pas constant dans le sens d'une augmentation.

Comme agent de prémédication, le **Taractan** est administré tantôt seul, à raison de 30 mgr par voie intra-veineuse, tantôt associé à la **Péthidine** (15 mgr de RO 4-0403 par voie I.V.; 100 mgr de **Pethidine** par voie I.M.). Cette prémédication apparaît pour **Du Cailar**, supérieure à la classique association Pethidine-Prométhazine. Elle permet une notable réduction des doses d'anesthésiques habituellement requises.

Dans l'association « ataralgésique » RO 4-0403 - R. 875, proposée plus haut par **Du Cailar**, on administre, en perfusion lente, 10 mgr de R. 875 et 30 mgr de RO 4-0403 dans 150 millilitres de sérum glucosé. Cette perfusion entraîne l'apparition d'une « ataralgésie » suffisante pour pratiquer l'intubation trachéale, se transformant souvent, spontanément, suivant l'auteur, en une « narco-ataralgésie ». La quantité de narcotiques complémentaires à administrer est toujours considérablement réduite; on peut même s'en passer, dans certains cas, en augmentant les doses de mélange « ataralgésique ». Cette association permet, également, de diminuer la posologie des curares, voire de s'en passer pour des interventions où ils seraient normalement nécessaires. La protection neuro-végétative résultant de l'association **Palfium-Taractan** est suffisante, à elle seule, pour de nombreuses interventions. **Du Cailar** estime en effet que cette association se présente comme une des meilleures associations actuelles en matière de « narco-ataralgésie », en particulier, du fait de l'action antagoniste du RO 4-0403 sur la dépression cardio-respiratoires morphiniques. De plus, la diminution notable de la posologie des narcotiques et des curares est liée à l'action potentialisatrice du **Taractan**, vis-à-vis de ces substances.

---



## CHAPITRE III

---

### NOS OBSERVATIONS - RÉSULTATS

---

Nous avons pu réunir au total 272 observations, associant un analgésique puissant le R. 875 (Palfium), soit à une technique d'anesthésie classique, soit à une méthode neuroplégique basée sur l'emploi de divers neuroleptiques : la Levomépromazine, le RO 4-0403 (Taractan) ou le RO 5-0690 (Librium).

Une partie de ces observations a déjà été analysée dans un article de **J. Creyssel**, **R. Deleuze** et **M. Lecordier**, communiqué à la Société de Chirurgie de Lyon en mars 1960. Cette publication insistait sur l'intérêt de l'analgésie dans le complexe anesthésie générale, où l'emploi du Palfium permettait une limitation des doses de narcotiques et de curarisants.

D'autres observations plus récentes nous ont permis de montrer la réalisation, avec l'appoint des nouveaux neuroleptiques, à doses suffisantes, de véritables « anesthésies générales sans anesthésiques » sur des bases théoriques et biologiques indiscutables.

Nous étudierons successivement les résultats obtenus avec les associations suivantes :

- Anesthésie classique avec complément analgésique par le Dextromoramide ou Palfium.
- Neuroplégie ayant pour base des dérivés de la Chlorpromazine déjà connus, Largactil ou Acepromazine (Plégicil), et l'Hydergine.
- Associations « ataralgésiantes » : R. 875 - Nozinan, R. 875 - Librium et surtout, R. 875 - RO 4-0403.

## A. — LE DEXTROMORAMIDE EN ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Nous l'avons utilisé dans 145 cas comme adjuvant analgésique au cours d'une anesthésie générale obtenue par les moyens classiques, c'est-à-dire :

- Narcose avec Penthiobarbital ou Hydroxydione (Viadril).
- Relâchement musculaire avec Gallamine ou D. Tubocurarine, après une prémédication simple dans la majorité des cas comportant au maximum : Diéthazine (Diparcol) - Péthidine (Dolosal).

Nous avons réalisé une intervention chirurgicale sous anesthésie locale avec l'appoint du Palfium comme analgésique de base.

### 1) ANALYSE STATISTIQUE.

Dans cette série d'observations, les doses de R. 875 employées s'échelonnent de 1 à 14 mgr. La moyenne quantitative s'établissant autour de 5 à 7 mmgr, pour des interventions d'une durée moyenne de l'ordre de 1 h. 30.

Les interventions pratiquées se répartissent ainsi :

#### **Interventions abdominales.**

- Gynécologie : 27.
- Gastrectomie : 2.
- Colectomie, Rectum : 4.

#### **Chirurgie périphérique.**

- Chirurgie plastique de la main : 20.
- Chirurgie plastique des brûlés : 18.

#### **Traumatologie.**

- Synthèse des membres supérieurs : 21.
- Synthèse du tibia : 22.
- Intervention sur le pied : 8.
- Ablation de matériel de synthèse : 13.
- Evidement osseux : 4.
- Divers : 7.

— Les âges des patients s'étagent de 8 à 87 ans. Trois ayant moins de 15 ans, dix-sept plus de soixante ans.

— La durée des interventions fut très variable : d'une demi-heure pour les plus courtes à quatre heures pour les plus longues.

— Les modes d'anesthésie pratiqués furent aussi extrêmement variables.

Les prémédications se répartissent ainsi :

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Phénergan - Dolosal ..... | 56 |
| Dolosal - Atropine .....  | 8  |
| Diparcol - Dolosal .....  | 48 |
| Morphine seule .....      | 32 |
| Dominal .....             | 1  |

— La narcose a été obtenue au Penthiobarbital seul, dans 128 cas, au Penthiobarbital + Hydroxydione, dans 16 cas. Dans une seule observation nous avons utilisé l'hydroxydione comme unique support narcotique. Enfin, nous avons déjà cité une intervention sous anesthésie locale avec l'appoint du Palfium sans narcotique complémentaire.

— Les relaxants musculaires ont été employés dans 106 cas.

— La Gallamine : 52 fois.

— La D. Tubocurarine : 54 fois.

Pour 40 observations aucun curarisant n'a été nécessaire.

— Un seul malade a été placé sous ventilation artificielle à l'aide de l'appareil de **Vincent-Jandot**. Cette exception mise à part, nous avons utilisé comme circuit anesthésique, un **va-et-vient** en semi-ouvert ou ouvert (valve de **Ruben**) avec un apport gazeux important. Le débit gazeux, formé d'une association de Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) et d'oxygène dans les proportions de 66 % de N<sub>2</sub>O pour 33 % de O<sub>2</sub>, était de l'ordre de 7 à 12 litres/minute.

— L'intubation trachéale a été indispensable et réalisée dans 21 cas.

## II) TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DU PALFIUM.

Dans toutes les observations citées, le R. 875 n'a été adjoint au mélange anesthésique qu'une fois l'induction réalisée et le malade intubé, lorsque cela s'avérait nécessaire.

Le Palfium, présenté en ampoules de 5 mgr, a été constamment dilué à 10 ou 20 millilitres d'eau bi-distillée. Nous l'avons administré par milligramme jusqu'à 3 mmgr, puis par demi-milligramme toutes les deux à trois minutes jusqu'à l'obtention du niveau analgésique désiré.

**Au début de notre expérience, les doses de 4 à 5 mmgr ont été rarement dépassées** et de ce fait les résultats obtenus furent moins probants. **Actuellement**, nous atteignons sans hésitation aucune, **des doses de 8 à 10 mmgr**, parfois même supérieures, **et notons en corollaire une amélioration sensible des résultats**. Enfin, dans quelques cas, le Palfium, aux doses de 3 à 5 mgr, a été adjoint à la prémédication sous perfusion de sérum glucosé hypertonique à 10 %. Ceci en période pré-opératoire immédiate, (12 à 15 minutes avant le début de l'intervention) et dans la phase initiale de l'intervention.

### III) LES RÉSULTATS.

Il nous faut tout d'abord certifier l'innocuité de la méthode en soulignant ce fait notable : nous n'avons relevé aucun accident per- ou post-opératoire au cours de la première semaine.

1. Cette série de malades nous a permis d'objectiver **les avantages** qui peuvent être escomptés de l'emploi d'un analgésique puissant, complémentaire à une anesthésie réalisée ou obtenue par un simple narcotique. Elle fait d'autre part la preuve de certaines propriétés pharmacologiques du R. 875 particulièrement heureuses.

#### **Avantages.**

a) **Première constatation : il y a diminution des doses de narcotiques nécessaires**, sans augmentation de la quantité de curarisants administrés. Nous n'avons que peu souvent dépassé 1 gr de Penthiobarbital (16 cas), encore était-ce chez des malades, soit obèses, soit éthyliques, ou lors d'une intervention supérieure à deux heures. D'ailleurs la répartition des doses s'établit ainsi pour le Penthiobarbital :

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| plus de 1 gr .....         | 16 cas |
| de 0,75 gr à 1 gr .....    | 62 cas |
| de 0,50 gr à 0,75 gr ..... | 50 cas |
| de 0,30 gr à 0,50 gr ..... | 13 cas |
| de 0,15 gr à 0,30 gr ..... | 2 cas  |
| moins de 0,15 gr .....     | 1 cas  |

Hydroxydione employée seule comme narcotique, 1 cas.

Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, nous avons utilisé l'Hydroxydione (Viadril) dans 17 cas, aux doses voisines de 500 mmgr, comme adjuvant à l'élément narcotique de base, le Penthiobarbital.

Cette réduction des doses de narcotiques grâce à l'emploi simultané d'un analgésique tel que le Palfium est un phénomène dont l'explication ressort de l'évidence même : en effet, les produits tels que les barbituriques et l'Hydroxydione, qui règnent en maîtres sur l'anesthésie moderne pour y assurer la perte de conscience, sont essentiellement narcotiques, dépourvus de pouvoir analgésique. Ils ne suppriment les sensations douloureuses qu'au prix d'une augmentation excessive des doses. L'adjonction d'un analgésique pur à ces méthodes élève le seuil de la douleur : les sensations douloureuses dues aux stimuli émanés de la plaie opératoire sont atténuées ou même annulées. Elles ne viennent plus perturber la tranquillité du sujet, dont le degré de narcose peut alors être allégé sans dommage.

De plus, il semblerait que le dextromoramide et les narcotiques combinent leurs effets d'une manière telle que l'on pourrait parler d'une « **potentialisation réciproque** » : deux injections de Palfium et de Penthiobarbital (ou d'hydroxydione) trop rapprochées l'une de l'autre ont sur le rythme respiratoire un effet beaucoup plus intense, et différent, qu'une dose même très supérieure de l'un des deux produits administrés isolément.

Nous rapportons quelques-unes de nos observations qui nous paraissent parmi les plus démonstratives.

#### OBSERVATION N° 2.649 (obs. 93)

Monsieur De G..., 65 ans. Obèse. Opéré le 3.11.60. Enclouage pour fracture col fémoral droit.

Antécédents immédiats : complication pulmonaire en voie de résolution.

Intervention. Dr **A. De Mourgues**.

Préparation. Diparcol-dolosal dans 250 cc de sérum hypertonique glucosé à 10 %.

Induction.

Penthiobarbital 0 gr, 15.

Circuit semi-ouvert N 20 - 02 (66 %).

R. 875 à la demande : dose totale 5 mmgr.

Dose totale de Penthiobarbital 0 gr, 50.

Réanimation. Sang : 500 cc.

Durée de l'intervention : 1 h. 45.

Réveil immédiat.

OBSERVATION N° 2.811 (obs. 74)

Monsieur T..., 2 9ans. Polytraumatisé avec traumatisme crânien. Réduction sanglante d'une fracture du cubitus (coapteur).

Intervention 22.11.60. **Dr Rebouillat.**

Prémédication : Diparcol - dolosal.

Induction. Viadril en perfusion, 500 mmgr dans 250 cc de sérum hypertonique glucosé à 10 %.

Circuit ouvert N 20 02 (50 %).

Doses totales :

Hydroxydione 800 mmgr.

Palfium 4 mmgr.

Durée de l'intervention : 1 h. 45.

Réveil immédiat.

OBSERVATION N° 2.252 (obs. 162)

Monsieur M..., 49 ans. Mal de Pott.

Antécédents : éthylisme + + et troubles neurologiques.

Intervention. Abord direct, le 15.3.60. **Prof. J. Creyssel. Dr. R. Deleuze.**

Prémédication. Diparcol-Dolosal. 9.159 R.P. (50 mmgr).

Induction. Penthiobarbital 0 gr; 25.

D. Tubocurarine 12 mmgr.

Intubation.

Poursuite de l'intervention avec administration de 5 mmgr de R. 875 et de 6 mmgr de D. Tubocurarine.

Malade placé sous ventilation artificielle de **Vincent-Jandot** : débit/minute 8 litres.

Doses totales : Penthiobarbital 0 gr, 80.

D. Tubocurarine 10 mmgr.

Palfium 5 mmgr.

Durée de l'intervention : 1 h. 30.

A souligner une excellente vasoplégie accompagnée d'hypotension à 8 spontanément réversible en fin d'intervention : ce qui a permis d'opérer ce patient avec une transfusion de 400 cc. de sang seulement.

OBSERVATION N° 2.818 (obs. 110)

Monsieur V..., 48 ans. Obèse.

Antécédents : BW + +. I.A. (tension artérielle : 14/10. Fracture de rotule.

Intervention. Synthèse le 23.12.60. **Dr A. De Mourgues.**

Prémédication. Diparcol - Dolosal.

Induction. Penthiobarbital : 0 gr, 35.

Palfium : 3 mmgr.

Intubation trachéale sans curarisation.

Mise en place circuit semi-ouvert N 20 02 (50 %). Poursuite de la narcose au Viadril : 600 mmgr.

Durée de l'intervention : 1 heure.

### b) Rapidité du réveil.

Il est bien certain que la possibilité que l'on a d'éliminer totalement le R. 875 par l'administration de Nalorphine, ce qui n'est pas toujours souhaitable, la faible dose de narcotique généralement utilisée et la diminution considérable ou la suppression des relaxants musculaires, permet au malade de se réveiller (au sens littéral du terme) sur la « table d'opération ».

La possibilité de ce réveil précoce revient également en partie à l'entretien de l'anesthésie à l'aide de cet anesthésique gazeux d'élimination rapide qu'est le Protoxyde. Elle revient aussi à la propriété du **Palfium** d'être un **analgésique pur dénué de toute action hypnotique**.

### c) Analgésie post-opératoire.

Nous savons que l'agitation au réveil d'un sujet endormi au Penthiobarbital est due à ce que la perception des stimuli douloureux précède le retour à la conscience claire : un malade qui souffre sans être conscient s'agite. Or les travaux de **P. Chauchard** ont précisément montré que le Palfium enlève aux stimuli douloureux leur spécificité d'action au niveau de la substance réticulée; ce produit permet donc de passer le moment où la réticulée non encore contrôlée par le cortex, faciliterait l'agitation motrice engendrée par des stimuli douloureux.

En d'autres termes, l'emploi d'un analgésique au cours de l'anesthésie permet de prolonger l'effet analgésique au delà de l'épuisement de l'action du narcotique. Aussi n'est-il pas toujours nécessaire d'éliminer le R. 875 en fin d'intervention. Cela ne s'avère indispensable que dans les cas où il a entraîné une dépression respiratoire exagérée. L'expérience montre que lors de l'emploi du Palfium dans les conditions décrites et, à l'appui d'une bonne technique, il est possible de limiter les doses de telle façon que le patient conserve, en fin d'intervention, une respiration spontanée efficiente. Ainsi, l'analgésie post-opératoire est remarquable pendant plusieurs heures. Pour des interventions habituellement fort douloureuses (hanche, pied), nous n'avons eu à prescrire aucun calmant avant le second jour.

### d) Tolérance bucco-pharyngée.

Tous les auteurs ont signalé la remarquable précocité de la tolérance pharyngée après administration de R. 875. Dans les toutes

premières minutes qui suivent l'injection de la drogue, le malade supporte soit un tube de Mayo ou de Guedel, soit une sonde trachéale. Cette étonnante propriété de faire tolérer la sonde endotrachéale à un patient réveillé fait du Palfium un produit tout particulièrement précieux pour l'anesthésiste, d'autant plus qu'elle se manifeste au tout premier stade de l'anesthésie en un moment où la narcose est très légère.

La récupération des réflexes de désobstruction pharyngée précède légèrement le retour à la conscience. Une à trois minutes après l'arrêt du protoxyde d'azote, le sujet présente des mouvements de déglutition. Aussitôt après, il est capable d'expectorer le mucus ou le sang suintant dans sa cavité buccale. De plus, cependant que ses réflexes sont déjà amplement suffisants pour assurer la perméabilité de ses voies aériennes supérieures, le malade tolère encore sa canule de Guédel. La concordance de ces deux propriétés fait de l'opéré sous Palfium un malade particulièrement facile à débarrasser de ses sécrétions pharyngées.

**2. Inconvénients.** Si la technique d'utilisation du Palfium comme adjuvant analgésique au cours d'une anesthésie générale présente les nombreux avantages que nous venons de décrire, elle n'en comporte pas moins quelques inconvénients qu'il nous faut évoquer maintenant.

#### **a) Les effets respiratoires.**

L'adjonction de Palfium au Penthiobarbital ou à l'hydroxydione ralentit la fréquence respiratoire en augmentant l'amplitude, cette bradypnée peut toutefois être gênante quand elle devient trop marquée. Cependant la dépression respiratoire du R. 875 reste très facile à corriger grâce à la N-allyl-normorphine (nalorphine). En effet, nous disposons avec la nalorphine d'un antidote vrai à action immédiate. Cet antagonisme s'objective en clinique sur les trois propriétés principales du Palfium : la Nalorphine s'oppose à l'action analgésique du R. 875, à son action sur la tolérance endotrachéale. Mais c'est surtout l'**antagonisme que la Nalorphine manifeste vis-à-vis des effets dépresseurs respiratoires des morphino-mimétiques qui en fait le principal intérêt** (Deligné).

Mais, nous nous devons d'ajouter ceci. La **dépression respiratoire du Pyrrolamidol n'est ni plus importante, ni plus fréquente que celle obtenue par les relaxants musculaires**. Nous voulons dire, que la dose de curarisant qui aurait été nécessaire pour assurer une

anesthésie générale suffisante avec une dose de barbiturique identique à celle que nous avons employée (inférieure à 1 gr.), aurait entraîné une dépression au moins égale, si ce n'est supérieure, à celle que le R. 875 a pu nous donner. Comme dans la majorité de nos interventions de traumatologie, le relâchement musculaire n'est pas absolument indispensable, il nous a semblé plus souhaitable, à inconvénient égal, d'assurer une parfaite analgésie.

En fait avec une technique éprouvée, il est possible d'éviter une dépression respiratoire nécessitant une compensation par respiration assistée ou contrôlée. Lors de nos cinquante dernières observations nous avons administré le Palfium à doses très fractionnées de manière à ce que l'augmentation de l'amplitude respiratoire permette toujours de compenser le ralentissement du rythme sans qu'il soit nécessaire de recourir à la respiration assistée.

b) Parmi les inconvénients de l'emploi du R. 875 il nous faut souligner la **résistance à l'insufflation** rencontrée lorsqu'on doit recourir à la respiration contrôlée, c'est une des raisons pour lesquelles nous avons préféré ne pas supprimer l'élément narcotique. Même dans les cas où nous avons utilisé un puissant neuroleptique comme nous le verrons plus loin, il nous a fallu user de doses importantes pour parer à ces difficultés d'insufflation.

#### c) Spasme glottique.

La tolérance pharyngée exceptionnelle dont nous avons parlé précédemment va de pair avec une diminution de la fréquence du spasme glottique lors de l'induction quand le R. 875 a été administré de façon précoce.

Paradoxalement en cours d'anesthésie, lorsque le niveau de la narcose est trop léger et les quantités de R. 875 inférieures à 6 mgr en moyenne, on note fréquemment un spasme partiel des cordes vocales en même temps qu'il s'avère difficile d'assurer une insufflation pulmonaire correcte. Ce phénomène relativement fréquent est important à connaître. Il est aisé de le faire disparaître par l'approfondissement de la narcose ou de la neuroplégie.

#### d) Nausées, vomissements.

Nous avons relevé dans nos observations environ 6 % de cas de nausées ou de vomissements. En fait dans ce pourcentage les

nausées sont légèrement plus fréquentes que les vomissements vrais. Ces incidences sur l'appareil digestif restent néanmoins notablement inférieures à celles provoquées par le Dolosal et la Morphine.

## B. — ASSOCIATION PYRROLAMIDOL - NEUROPLÉGIE

Nous avons relevé 23 observations d'associations de Palfium à une neuroplégie réalisée à l'aide de l'un des « cocktails » classiques :

- Diparcol - Dolosal - Hydergine : 15 cas;
- 9.159 R.P. : 4 cas;
- Phénergan - Dolosal - Largactil (M1) : 3 cas;
- Phénergan - Dolosal - Acepromazine (Plegicil) : 1 cas.

Dans toutes ces observations, le Palfium est venu apporter sa note analgésique à l'association neuroplégique. Nous n'avons pas constaté de phénomènes de potentialisation très nets dans un sens ou dans l'autre.

De fait, nous en étions au début de notre pratique dans l'emploi du R. 875, et les doses de ce produit furent toujours relativement faibles, inférieures ou égales à 6 mmgr. Nous ne nous étendrons pas longuement sur l'analyse de ces quelques observations, nous soulignerons tout au plus que :

- La diminution des doses de narcotique n'est pas un fait notable en soit, ainsi que nous le verrons dans les observations citées plus loin.

- La vasoplégie et par voie de conséquence, une hypotension relative et une diminution du saignement per-opératoire sont par contre à noter.

- Les petits incidents signalés plus haut, dûs à une insuffisance de la narcose, ont été évités.

- La dépression respiratoire n'est ni plus ni moins marquée qu'avec ou sans l'emploi de neuroplégie.

OBSERVATION N° 2.551 (obs. 147)

Monsieur G..., 51 ans. Fracture du col fémoral droit.

Bon état général. Ethylisme +.

Intervention. Enclouage du col le 1.10.60. **Dr Chabal.**

Préparation. Diparcol, dolosal, hydergine.

Doses totales : Penthio-barbital : 1 gr.

D. Tubocurarine : 18 mmgr.

Palfium : 5 mmgr.

Circuit semi-ouvert N 20 02 (50 %).

Durée de l'intervention : 2 h. 15.

A noter, remarquable stabilité tensionnelle à 10,5/6. Pertes sanguines facilement compensées avec 500 cc de sang.

OBSERVATION N° 2.173 (obs. 161)

Monsieur L..., 32 ans. Fracture vertébrale.

Antécédents : traumatisme crânien.

Intervention. Greffe vertébrale (Wilson) le 23.2.60. **Prof. J. Creyssel. Dr R. Deleuze.**

Préparation : Diparcol-dolosal-hydergine.

Doses totales : Penthiobarbital : 1 gr, 05.

D. Tubocurarine : 15 mmgr (intubation).

Parfium : 6 mmgr.

Circuit semi-ouvert, N 20 02 (50 %).

Réveil sur la table.

Durée de l'intervention : 2 h. 15.

Réanimation : 500 cc sang en per-opératoire.

500 cc sang en post-opératoire immédiat.

OBSERVATION N° 2.174 (obs. 160)

Monsieur P..., 47 ans. Arthrose de hanche.

Antécédents : pulmonaire ancien stabilisé.

Intervention : arthrodèse le 23.2.60.

Préparation : Diparcol-Dolosal-Hydergine.

Doses totales : Penthiobarbital : 0 gr, 60.

D. Tubocurarine : 15 mmgr (intubation).

Palfium : 8 mmgr.

Réveil immédiat.

Durée de l'intervention : 2 h. 30.

Réanimation : transfusion de sang 750 cc.

A noter : stabilité tensionnelle remarquable entre 8/9, retour spontané à la normale une heure après l'intervention.

## C. — ASSOCIATIONS « ATARALGÉSIANTES »

### I. — Nos premières observations concernent l'association :

Penthiobarbital - Levomépromazine (Nozinan) - Palfium, avec curarisation complémentaire. Chez trois malades une intubation trachéale a été nécessaire.

Nous notons 22 observations basées sur cette technique.

a — Neuf, parmi ces malades, ne reçurent aucune prémédication et l'intervention fut pratiquée sous **Dolosal** (100 mgr) - **Nozinan** (50 mgr), en perfusion dans 250 millilitres de sérum glucosé hypertonique à 10 %, après une induction au Penthiobarbital. Nous avons effectué, bien entendu, des réinjections fractionnées de faibles doses de barbiturique pour entretenir la narcose.

L'analgésie complémentaire indispensable a été réalisée à l'aide de Palfium injecté à la demande.

Parmi ces neuf patients qui n'eurent aucune prémédication, un seul a reçu une dose de Penthiobarbital supérieure à 1 gr; pour les autres, les doses oscillèrent autour de 0,80 gr. La durée moyenne des interventions dans ces cas a été d'une heure. Les doses de R. 875 ont été de l'ordre de 5 mgr.

Il nous faut souligner ici l'importance de la vasoplégie, sans tachycardie, obtenue dans la plupart des cas avec une chute tensionnelle de 3 à 4 points, spontanément réversible.

#### OBSERVATION N° 2.200 (obs. 174)

Monsieur S..., 20 ans.

Bon état général. Retouche de moignon de pied.

Intervention le 1.3.60. **Prof. J. Creyssel. Dr Deleuze.**

Pas de prémédication.

Dosés totales : **Dolosal** (100 mgr). **Nozinan** (50 mgr).

Penthiobarbital : 0 gr, 60.

Palfium : 5 mgr.

Durée de l'intervention : 1 h.

Réveil rapide.

Baisse tensionnelle de 12 à 8. Stabilisation pendant toute la durée de l'intervention à 8. Remontée progressive à 11, une heure trente après l'induction.

b — Dans une seconde série de 8 observations, les malades ont été préparés par une injection I.M. de **Lévomépromazine** (25 mgr) et de **Dolosal** (100 mgr).

La diminution de l'élément narcotique fut nette.

La durée moyenne des interventions a été de une heure quinze.

Il s'agissait, dans 6 observations, d'interventions périphériques : plastie — réparation de plaies — synthèses de bras, d'avant-bras, de clavicule. Les deux derniers cas groupant deux enclouages : l'un de la diaphyse fémorale, l'autre du col.

Les effets vasoplégiques, par contre, ont été peu marqués, du fait de la faible dose du neuroleptique employé et de sa voie d'administration (I.M.).

Enfin, dans cette série située, elle aussi, au début de notre expérience, les doses de R. 875 ont été faibles et toujours inférieures à 5 mmgr : ce qui enlève une certaine valeur aux résultats exposés.

c — Pour une troisième série groupant quatre malades, la prémédication a été classique : Prométhazine (Phénergan) - Péthidine I.M.

Les doses moyennes furent pour la Lévomépromazine de 16 mmgr, pour le R. 875 de 2 à 8 mmgr.

La narcose a eu comme support, dans deux cas l'hydroxydione (400 et 600 mmgr) et le penthiobarbital, dans les deux autres le Penthiobarbital seul (0 gr, 30 et 0 gr, 40).

d — Dans une dernière observation enfin, l'induction a été faite à l'aide de Lévomépromazine (25 mmgr) et de Pyrrolamidol (5 mmgr), la narcose étant assurée par du Penthiobarbital (0 gr, 90) pour une durée d'intervention d'une heure.

Il n'y a rien à ajouter en commentaires à ces diverses observations réalisées avec des techniques variées. Tout au plus pouvons-nous remarquer l'existence d'une dépression respiratoire durable et importante lors de l'utilisation du complexe : Lévomépromazine - Palfium - Hydroxydione.

## II. — Association R. 875, RO 5-0690 (Librium).

Nous avons réalisé cette association « ataralgésiante » dans 27 observations, toujours pour des interventions importantes, sur la colonne, la hanche ou le fémur.

Six fois seulement une curarisation complémentaire a été nécessaire dans le but d'une intubation trachéale.

**Au fur et à mesure de la progression de l'étude de nos résultats sur les diverses associations « ataralgésiantes », nous constatons parallèlement une augmentation du degré d'efficacité.** Effectivement avec le complexe Pyrrolamidol - Librium nous nous engageons sur la voie de véritables « ataralgésies » et certaines de ces observations pourraient porter le nom « d'anesthésies vigiles » que **Déliné** a donné récemment à ces techniques, tant la dose narcotique a pu être diminuée.

Il est bien certain, que pour obtenir un effet « ataralgésiant » suffisant les doses de Librium doivent être égales sinon supérieures à 100 mmgr (3 fois nous avons fait plus de 200 mmgr), et les doses de Palfium au moins égales à 7 ou 10 mmgr.

Sur le plan des effets neuroleptiques, le Librium a une puissance d'action relativement faible et de courte durée. D'une façon générale, même avec une très grande quantité de produit, l'abaissement tensionnel n'a jamais excédé 2 points. Lors d'intervention de ce type, cette insuffisance neuroplégique nous a gêné dans plusieurs cas. A n'en pas douter, nous aurions eu intérêt à compléter cette déficience à l'aide d'un ganglioplégique pur, tel le Penta-méthonium, comme l'a proposé **Du Cailar**.

En résumé, les avantages d'une association de ce type sont représentés par :

- L'absence de dépression respiratoire importante lorsque le R. 875 a été correctement administré.
- Le peu de modification tensionnelle.
- L'excellent résultat analgésique.
- La diminution importante des doses de barbiturique complémentaire.

Nous citons trois observations pour lesquelles la dose de Penthiobarbital n'a pas excédé 0 gr, 30 pour 1 h. 30 d'intervention. L'une d'entre elles a nécessité une intubation trachéale pratiquée et entretenue sans curarisation.

OBSERVATION N° 3.653 (obs. 199)

Monsieur D..., 19 ans.

Fracture de rotule. Bon état général.

Intervention le 12.9.60. **Dr Ricard.**

Prémédication : Dolosal - Phénergan.

Doses totales : Librium : 80 mmgr.

Palfium : 7 mmgr, 5.

Penthiobarbital : 0 gr, 30.

Circuit semi-ouvert N 20 02 (50 %).

Durée de l'intervention : 1 h. 10.

Réveil immédiat.

Ni dépression respiratoire, ni modification tensionnelle.

OBSERVATION N° 3.639 (obs. 192)

Monsieur E..., 62 ans.

Polytraumatisé avec hypertermie.

Intervention le 4.10.61. **Dr Rebouillat.**

Synthèse : fracture de la colonne cervicale.

Préparation : Diparcol (50 mmgr).

Dolosal (50 mmgr).

Librium (80 mmgr).

En perfusion sous 250 cc de sérum glucosé hypertonique à 10 %.

Induction : Penthiobarbital (0 gr, 20).

Palfium (5 mmgr).

Intubation trachéale.

Poursuite de l'anesthésie avec Palfium (dose totale 3 mmgr). Circuit semi-ouvert N 20 02 (60 %).

Durée de l'intervention : 1 h. 30.

OBSERVATION N° 3.709 (obs. 200)

Monsieur R..., 20 ans.

Bon état général.

Résection de la hanche.

Intervention le 25.10.61. **Dr Rebouillat.**

Préparation : Librium (250 mmgr) en perfusion dans 250 cc de sérum hypertonique glucosé à 10 % pendant 1 h. 30. Peu d'effets hypnotiques. Rythme et fréquence respiratoire inchangés. Tension artérielle stable à 13.

Induction : Penthiobarbital (0 gr, 10).

Palfium (4 mmgr).

Poursuite de l'intervention avec Palfium en injections fractionnées (dose totale 3 mmgr, 5) circuit semi-ouvert N 20 02 (50 %).

Durée de l'intervention 1 h. 15.

Réveil immédiat.

Légère baisse tensionnelle à 11 remontée spontanée à 13 en fin d'intervention.

### III. — ATARALGÉSIE avec ou sans NARCOSE par l'association : R. 875 - RO 4-0403 (TARACTAN).

Le **Taractan**, dérivé du Thioxanthène, voisin des phénothiazines, est un remarquable neuroleptique, le premier de sa série qui nous ait permis de réaliser 54 observations d' « ataralgésie » selon l'expression de **Du Cailar**.

Au cours de l'étude de ses propriétés pharmacologiques, nous avons vu que ses caractéristiques principales étaient représentées : par une incidence vasoplégique assez considérable, au moins égale à celle de la chlorpromazine, une action hypothermisante — des effets potentialisateurs hypnotiques et analgésiques marqués — enfin, par de réelles propriétés broncho-dilatatrices et une nette stimulation de la ventilation pulmonaire.

On conçoit ainsi, qu'il se soit révélé le plus efficace, tout au moins dans notre expérimentation personnelle, parmi les produits qui nous ont permis la réalisation « d'anesthésies sans anesthésiques ».

Les observations présentées se répartissent ainsi :

- Gynécologie : 21.
- Appendicite d'urgence : 1.
- Occlusion : 1.
- Parathyroïdectomie : 1.
- Opérations plastiques : 5.
- Traumatologie : 25.

La durée moyenne de ces interventions a été extrêmement variable, environ 1 h. 30 : la plus courte ayant été une appendicite (1/2 heure), la plus longue, une synthèse du fémur (2 heures 3/4).

En traumatologie l'intubation trachéale s'est avérée nécessaire 5 fois, du fait du lieu de l'intervention : région cervicale, colonne vertébrale. Par ailleurs toutes les interventions gynécologiques ont eu en moyenne 60 mmgr de Gallamine (Flaxedyl).

Le plus jeune de nos malades avait 16 ans, le plus âgé 59 ans. La technique utilisée a mis en œuvre les associations suivantes en prémédication :

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| — Dolosal - Phénergan ..... | 17 cas |
| — Diparcol-Dolosal .....    | 14 cas |
| — Dolosal-Atropine .....    | 7 cas  |

Nous n'avons pas usé de prémédication dans les 16 autres cas. Dans toutes nos observations, le RO 4-0403 a été administré en perfusion lente sous sérum glucosé hypertonique à 10 %, immédiatement avant le début de l'intervention : en association, 30 fois avec le R. 875, séparément du Palfium dans les 24 autres cas. Pour ces derniers, nous avons injecté le palfium à la demande en doses fractionnées, milligramme par milligramme, au décours de l'intervention.

### Les résultats.

La diminution des doses de narcotique a toujours été très importante. Sur l'ensemble de nos malades, nous n'avons jamais eu à dépasser le gramme de **Penthiobarbital**. Le tableau suivant donne les chiffres des doses employées :

|                                                 |        |
|-------------------------------------------------|--------|
| Penthiobarbital, doses de 0 gr, 75 à 1 gr. .... | 17 cas |
| — — 0 gr, 50 à 0 gr, 75 .....                   | 20 cas |
| — — 0 gr, 30 à 0 gr, 50 .....                   | 4 cas  |
| — — 0 gr, 15 à 0 gr, 30 .....                   | 4 cas  |
| — — 0 gr. à 0 gr, 15 .....                      | 3 cas  |
| Sans penthiobarbital .....                      | 4 cas  |

Nous avons utilisé une fois l'hydroxydione à la dose de 500 mmgr. La dernière observation citée comporte une anesthésie locale avec l'appoint important de l'association « ataralgésiante ».

A la lecture de ce tableau on relève donc 5 cas, y compris celui de l'anesthésie locale, pour lesquels aucun hypnotique majeur ne fut donné. Il s'agit là véritablement « d'anesthésies vigiles » dont nous rapportons ci-dessous les observations. Au cours de ces interventions, le patient parfaitement analgésié a la possibilité d'effectuer des mouvements volontaires, s'ils lui sont demandés (bien entendu après suppression du Protoxyde d'Azote), mais il reste dans un état d'indifférence et d'immobilité spontanées, lorsqu'il n'est pas dérangé.

OBSERVATION N° 2.608 (obs. 244)

Monsieur O..., 59 ans.

Antécédents : tuberculeux pneumectomisé. Ethylisme. T.A. 12/8.

Maladie de Dupuytren.

Intervention le 20.10.60. **Dr G. De Mourgues.**

Prémédication : Diparcol : 160 mmgr.

Dolosal : 65 mmgr.

« Ataralgésie » :

RO 4-0403 : 45 mmgr.

Palfium : 7 mmgr.

N 20 02 (66 %).

Durée de l'intervention : 1 heure.

« Conscience » immédiate dès l'administration de Nalorphine.

OBSERVATION N° 2.603 (obs. 245)

Madame M..., 28 ans.

Plastie de l'œil.

Intervention le 18.10.60. **Dr Gate.**

« Ataralgésie » :

Taractan : 30 mmgr.

Palfium : 5 mmgr.

Anesthésie locale.

Durée de l'intervention : 1 heure.

OBSERVATION N° 2.591 (obs. 247)

Madame S..., 21 ans.

Arthrodèse du pied.

Intervention le 14.10.60. **Prof. J. Creyssel. Dr Deleuze.**

« Ataralgésie » :

Taractan : 30 mmgr.

Palfium : 9 mmgr.

N 20 02 (66 %).

Durée de l'intervention : 45 minutes.

Conscience par Nalorphine.

OBSERVATION N° 2.611 (obs. 246)

Monsieur de G..., 21 ans.

Bon état général.

Arthroplastie du genou.

Intervention le 21.11.60. **Prof. J. Creyssel. Dr Deleuze.**

Pas de prémédication.

Induction avec perfusion « ataralgésiante »

Taractan : 37 mmgr, 5.

Palfium : 5 mmgr.

Poursuite de l'intervention avec mélange 5-875 (10 mmgr) - Taractan (15 mmgr). Injections fractionnées.

N 20 02 (66 %).

Réanimation : transfusion de sang 500 cc.

Réveil total dès administration de Nalorphine.

Durée de l'intervention : 2 h. 45.

Tension artérielle au départ 14/8, stabilisation en cours d'intervention à 9/10, remontée tensionnelle à 12 en fin d'intervention après administration de glucosé hypertonique à 20 %.

#### OBSERVATION N° 2.590 (obs. 243)

Madame T..., 34 ans.

Trépanation du fémur pour ostéo-myélite.

Intervention le 14.12.60.

Pas de prémédication.

« Ataralgésie » :

Taractan : 30 mmgr.

Palfium : 10 mmgr.

N 20 02 (66 %).

Durée de l'intervention : 3/4 d'heure.

De ces observations, il convient de relever les points suivants :

— La dépression respiratoire a été minime, on retrouve ainsi l'antagonisme entre le R. 875 et le Taractan (signalé par différents auteurs) quant aux effets respiratoires. Dans bien des cas la Nalorphine a été administrée de façon systématique en fin d'intervention pour prévenir les complications post-opératoires, mais l'indication n'en était pas formellement posée.

— Dans deux de ces observations, les doses de Taractan ont été relativement faibles, mais en définitive se sont rapprochées du milligramme/kilo, car il s'agissait de patients de faible corpulence. Nous pensons que la dose efficace doit être de l'ordre de 2/3 à 3/4 de milligramme/kilo.

— Troisième fait, l'analgésie post-opératoire a toujours été prolongée et dans deux cas, aucun calmant n'a été prescrit dans les suites immédiates.

— Ainsi que nous pouvons l'imaginer, d'après ce que l'on sait des propriétés du Taractan, la vasoplégie a toujours été très marquée. Elle a entraîné une chute tensionnelle de 3 à 4 points, sans tachycardie notable, avec une diminution des pertes sanguines.

Quant aux 49 autres observations il ne semble pas qu'il y ait lieu de les commenter plus longuement. Nous n'avons à signaler aucun incident notable si ce n'est quelques troubles digestifs post-opératoires de type nausées ou vomissements (environ 8 %). Nous devons également noter un certain nombre de dépression respiratoire, imposant la respiration assistée lorsque les doses de barbituriques injectées furent plus importantes, comme ce fut le cas au début de notre expérience.

Par contre à l'**avantage de cette association « ataralgésiante »** nous pouvons souligner que **les 5 intubations pratiquées en traumatologie, l'ont été sans curarisation, uniquement sous Palfium-Taractan**, après une préparation de Diparcol-Dolosal dans 3 cas, sans préparation aucune dans les deux autres.

Enfin, l'intervention réalisée sous narcose au Viadril nous a paru suffisamment intéressante pour être rapportée et nous en présentons ci-dessous l'observation.

#### OBSERVATION N° 2.649 (obs. 258)

Monsieur A., 36 ans.

Bon état général.

Synthèse des deux os de l'avant-bras.

Intervention le 6.1.61. **Dr Ricard.**

« Ataralgésie » :

Diparcol : 250 mmgr.

Taractan : 30 mmgr.

Palfium : 8 mmgr.

Narcose entretenue au Viadril (500 mmgr).

N 20 02 (66 %).

Au cours de l'intervention le malade a gardé un niveau de narcose extrêmement superficiel. La ventilation pulmonaire n'a jamais été inférieure à 7 litres.

Le malade a supporté un tube de Guédel de fort calibre qui avait été mis en place dès le milieu de l'administration du mélange « ataralgésiant ».

---

- TABLEAU GENERAL DE NOS OBSERVATIONS -

A - PALFIUM EN ANESTHESIE GENERALE -

I- Siège de l'intervention (dans l'ordre): Gynécologie. estomac.  
colon - rectum.

| N° | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heure.) | prém.      | Anesthésie.     |                |                   | Réanim.        |
|----|-----------|-----------------------------------|------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
|    |           |                                   |            | Palf.<br>(mgr.) | Nesd.<br>(gr.) | curare.<br>(mgr.) |                |
| 1  | Me.M. 55  | I.                                | Ph-Dol.    | 3.              | 0,70           | 80-FL.            | Int.           |
| 2  | Me.G. 40  | I,30                              | Ph-Dol.    | 5.              | 0,80           | 18-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 3  | Me.A. 48  | 0,50                              | Dol-Atrop. | 4.              | 0,65           | 80-FL.            |                |
| 4  | Me.A. 35  | I,15                              | Dol-Atrop. | 6.              | 0,90           | 80-FL.            |                |
| 5  | Me.R. 39  | I,15                              | Dol-Atrop. | 2.              | I.             | 15-DT.            | Int.           |
| 6  | Me.F. 62  | I.                                | Ph-Dol.    | 5,5             | 0,95           | 80-FL.            |                |
| 7  | Me.C. 64  | I,15                              | Dip-Dol.   | 7.              | 1,05           | 18-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 8  | Me.H. 43  | I,40                              | Dip-Dol.   | 6.              | 0,75           | 21-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 9  | Me.V. 54  | 2.                                | Dip-Dol.   | 5.              | 1,20           | 18-DT.            | Int. sg: I lt  |
| 10 | Me.L. 28  | I.                                | Dip-Dol.   | 4,5             | 0,75           | 12-DT.            |                |
| 11 | Me.L. 50  | I,15                              | Dol-Atrop. | 6.              | 0,75           | 80-FL.            |                |
| 12 | Me.D. 33  | I,30                              | Ph-Dol.    | 3,5             | 0,95           | 100-FL.           |                |
| 13 | Me.R. 47  | I,30                              | Ph-Dol.    | 4.              | I.             | 18-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 14 | Me.B. 51  | I.                                | Ph-Dol.    | 7.              | 0,85           | 80-FL.            |                |
| 15 | Me.B. 49  | I,45                              | Dip-Dol.   | 7.              | 0,95           | 80-FL.            |                |
| 16 | Me.O. 47  | I,15                              | Dip-Dol.   | 4.              | 0,90           | 80-FL.            |                |
| 17 | Me.B. 40  | I,30                              | Ph-Dol.    | 5.              | 0,75           | 18-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 18 | Me.T. 55  | I.                                | Ph-Dol.    | 6.              | 0,95           | 15-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 19 | Me.M. 27  | 0,50                              | Ph-Dol.    | 6.              | 0,70           | 80-FL.            |                |
| 20 | Me.F. 33  | I,30                              | Dip-Dol.   | 4,5             | 0,90           | 21-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 21 | Me.F. 52  | I,15                              | Dol-Atrop. | 7.              | I.             | 80-FL.            | sg:500cc       |
| 22 | Me.M. 38  | I,30                              | Dip-Dol.   | 6.              | 0,80           | 24-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 23 | Me.B. 43  | I.                                | Ph-Dol.    | 5.              | 0,80           | 80-FL.            |                |
| 24 | Me.R. 41  | I,45                              | Ph-Dol.    | 4.              | 0,75           | 120-FL.           | sg-500cc       |
| 25 | Me.C. 46  | I,10                              | Dol-Atrop. | 7.              | I.             | 80-FL.            |                |
| 26 | Me.I. 48  | I,30                              | Dip-Dol.   | 5.              | 0,95           | 80-FL.            | sg:500cc       |
| 27 | Me.R. 49  | I.                                | Dip-Dol.   | 7.              | 0,75           | 18-DT.            | Int. sg:500cc  |
| 28 | Mr.B. 42  | 2,45                              | Ph-Dol.    | 9.              | 1,20           | 21-DT.            | Int. sg. Ilt.  |
| 29 | Mr.E. 50  | 3.                                | Dip-Dol.   | 6.              | 0,95           | 21-DT.            | Int. sg. I lt. |
| 30 | Me.G. 52  | I,50                              | Dip-Dol.   | 8.              | 0,85           | 100-FL.           | Int. sg:500cc. |
| 31 | Me.P. 53  | 4.                                | Dip-Dol.   | 14.             | 0,90           | 15-DT.            | Int. sg. I,5 l |
| 32 | Mr.C. 58  | 2,30                              | Ph-Dol.    | 6.              | 0,95           | 21-DT.            | Int. sg. I Lt  |
| 33 | Mr.L. 56  | I,30                              | Ph-Dol.    | 5,5             | 0,95           | 100-FL.           |                |

**II - CHIRURGIE PLASTIQUE DE LA MAIN ET DES BRULES -**

| N° | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heures.) | Prém.          | Anesthésie.<br>Palf.Nesd.Curare.<br>(mgr) (gr) (mgr) |      |        | Réanim.       |
|----|-----------|------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|------|--------|---------------|
| 34 | Mr.J. 19  | 0,50                               | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 0,60 | 80-FL. |               |
| 35 | Mr.B. 32  | 1.                                 | Dol-Ph.        | 5.                                                   | 1.   | 60-FL. |               |
| 36 | Mr.G. 31  | 1,30                               | Dol-Ph.        | 3.                                                   | 0,70 | 18-DT. |               |
| 37 | Mr.J. 20  | 1,30                               | Dol-Ph.        | 4,5                                                  | 0,80 | 19-DT. |               |
| 38 | Mr.F. 25  | 1.                                 | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 0,80 | 15-DT. |               |
| 39 | Me.C. 31  | 2.                                 | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 0,75 | 12-DT. | sg.500cc      |
| 40 | Mr.P. 20  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 5,5                                                  | 0,25 |        |               |
| 41 | Me.F. 38  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 1.   |        |               |
| 42 | Me.V. 54  | 1,30                               | Dip-Dol.       | 5.                                                   | 1.   | 15-DT. |               |
| 43 | Me.M. 49  | 0,45                               | Morphine.      | 3.                                                   | 0,75 | 60-FL. |               |
| 44 | Mr.L. 28  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 2.                                                   | 0,80 |        |               |
| 45 | Me.C. 14  | 0,50                               | 2/3 Dol-Ph.    | 2.                                                   | 0,70 |        |               |
| 46 | Mr.H. 26  | 0,45                               | Morphine.      | 3.                                                   | 0,90 |        |               |
| 47 | Mr.B. 30  | 1.                                 | Morphine.      | 4.                                                   | 0,80 | 80-FL. |               |
| 48 | Me.N. 58  | 1,30                               | Dip-Dol.       | 6.                                                   | 1,10 | 15-DT. | Int. sg.500cc |
| 49 | Mr.L. 55  | 1,15                               | Dip-Dol.       | 5,5                                                  | 0,90 | 60-FL. |               |
| 50 | Mr.D. 42  | 1.                                 | Morphine.      | 4.                                                   | 1.   | 80-FL. |               |
| 51 | Mr.S. 17  | 1,15                               | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 0,60 | 12-DT. | sg.500cc      |
| 52 | Me.O. 38  | 2.                                 | Morphine.      | 7.                                                   | 0,90 | 15-DT. | Int. sg.500cc |
| 53 | Mr.S. 16  | 1.                                 | Dol-Ph.        | 3.                                                   | 0,70 | 12-DT. |               |
| 54 | Me.F. 42  | 1.                                 | Dol-Ph.        | 6.                                                   | 1.   | 15-DT. |               |
| 55 | Mr.G. 20  | 1,15                               | Dol-Ph.        | 5.                                                   | 0,70 | 12-DT. |               |
| 56 | Mr.S. 35  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 4.                                                   | 1.   | 15-DT. |               |
| 57 | Mr.C. 8   | 1.                                 | 1/2 Dol-Atrop. | 2.                                                   | 0,35 | 60-FL. |               |
| 58 | Mr.A. 27  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 4.                                                   | 0,90 | 60-FL. |               |
| 59 | Mr.M. 34  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 4,5                                                  | 0,95 | 80-FL. |               |
| 60 | Mr.P. 40  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 5.                                                   | 1,25 | 80-FL. |               |
| 61 | Mr.M. 24  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 6.                                                   | 1.   | 80-FL. |               |
| 62 | Me.M. 31  | 2.                                 | Dol-Ph.        | 7.                                                   | 1,25 | 18-DT. | Int. sg.500cc |
| 63 | Mr.W. 68  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 6.                                                   | 1.   | 15-DT. |               |
| 64 | Mr.B. 30  | 0,45                               | Morphine.      | 3.                                                   | 0,60 | 60-FL. |               |
| 65 | Mr.B. 31  | 1.                                 | Dol-Ph.        | 4,5                                                  | 0,25 | 80-FL. |               |
| 66 | Mr.T. 39  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 2,5                                                  | 0,70 | 60-FL. |               |
| 67 | Mr.C. 35  | 2.                                 | Dol-Ph.        | 7.                                                   | 1,10 | 21-DT. | Int. sg.500cc |
| 68 | Mr.Q. 33  | 0,30                               | Dol-Ph.        | 2,5                                                  | 0,60 |        |               |
| 69 | Mr.D. 26  | 1.                                 | Morphine.      | 6.                                                   | 1,05 | 9-DT.  |               |
| 70 | Mr.N. 42  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 5.                                                   | 1.   |        |               |
| 71 | Me.B. 46  | 1.                                 | Dip-Dol.       | 6,5                                                  | 1,40 |        |               |

### III - TRAUMATOLOGIE -

#### a) Siège de l'intervention : membre supérieur.

| N° | Nom - Age | Durée de l'interv. (heures) | Prém.       | Anesthésie.<br>Palf. Need. Curare.<br>(mgr) (gr) (mgr) |                    |        |
|----|-----------|-----------------------------|-------------|--------------------------------------------------------|--------------------|--------|
| 72 | Mr.T. 34  | 0,30.                       | Dol-Ph.     | 2,5                                                    | 0,80               |        |
| 73 | Mr.R. 48  | 1.                          | Dol-Ph.     | 3.                                                     | 1.                 | 18-DT. |
| 74 | Mr.T. 29  | 1,45                        | Dip-Dol.    | 4.                                                     | Viadril : 800 mgr. |        |
| 75 | Mr.V. 60  | 1.                          | Dol-Ph.     | 7.                                                     | 0,50               |        |
| 76 | Mr.S. 61  | 1.                          | Dol-Ph.     | 7.                                                     | 0,70               | 60-FL. |
| 77 | Mr.B. 34  | 1.                          | Dol-Ph.     | 5.                                                     | 0,50               |        |
| 78 | Me.B. 64  | 1.                          | Dip-Dol.    | 4.                                                     | 0,90               | 80-FL. |
| 79 | Mr.D. 10  | 1,30                        | I/2Dol-Ph.  | 2.                                                     | 0,50               | 40-FL. |
| 80 | Me.F. 20  | 0,30                        | Dol-Ph.     | 4.                                                     | 0,40               |        |
| 81 | Mr.B. 17  | 1,30                        | Dol-Ph.     | 4.                                                     | 0,80               | 18-DT. |
| 82 | Mr.M. 52  | 1.                          | Dip-Dol.    | 5.                                                     | 1.                 | 18-DT. |
| 83 | Me.V. 87  | 1.                          | I/2Dip-Dol. | 1.                                                     | 0,10               |        |
| 84 | Mr.A. 62  | 1.                          | Morphine.   | 4.                                                     | 0,70               |        |
| 85 | Mr.R. 50  | 0,50                        | Morphine.   | 6.                                                     | 0,85               |        |
| 86 | Mr.T. 40  | 1.                          | Morphine.   | 4.                                                     | 0,70               |        |
| 87 | Mr.B. 56  | 1.                          | Dol-Ph.     | 6.                                                     | 0,70               | 15-DT. |
| 88 | Mr.F. 27  | 1.                          | Morphine.   | 4.                                                     | 0,80               | 12-DT. |
| 89 | Me.G. 30  | 1.                          | Morphine.   | 5.                                                     | 0,75               | 60-FL. |
| 90 | Mr.L. 36  | 1,30                        | Dip-Dol.    | 5.                                                     | 1,20               | 40-FL. |
| 91 | Mr.G. 40  | 1.                          | Dip-DOL.    | 6.                                                     | 0,80               | 60-FL. |
| 92 | Mr.T. 18  | 1.                          | Dip-Dol.    | 7.                                                     | 0,45               |        |

#### b) Siège de l'intervention : membre inférieur.

| N°  | Nom - Age   | Durée de l'interv. (heures) | Prém.    | Anesthésie.<br>Palf. Need. Curare.<br>(mgr) (gr) (mgr) |      |        |
|-----|-------------|-----------------------------|----------|--------------------------------------------------------|------|--------|
| 93  | Mr.de G. 65 | 1,45                        | Dip-Dol. | 5.                                                     | 0,50 |        |
| 94  | Mr.D. 50    | 1.                          | Dip-Dol. | 4.                                                     | 0,80 |        |
| 95  | Mr.K. 59    | 1.                          | Dol-Ph.  | 3.                                                     | 0,75 | 18-DT. |
| 96  | Me.B. 35    | 1,30                        | Dip-Dol. | 4.                                                     | 0,80 | 12-DT. |
| 97  | Me.P. 67    | 0,45                        | Dip-Dol. | 4.                                                     | 0,80 |        |
| 98  | Mr.C. 17    | 0,40                        | Dol-Ph.  | 5.                                                     | 0,70 | 60-FL. |
| 99  | Mr.Z. 28    | 2,15                        | Dol-Ph.  | 5.                                                     | 1,20 | 18-DT. |
| 100 | Mr.G. 48    | 2,15                        | Dip-Dol. | 7.                                                     | 1,05 | 18-DT. |
| 101 | Mr.U. 24    | 1.                          | Dol-Ph.  | 2.                                                     | 0,90 | 15-DT. |
| 102 | Mr.G. 30    | 3.                          | Dip-Dol. | 10.                                                    | 1,10 | 18-DT. |
| 103 | Mr.B. 42    | 1.                          | Dol-Ph.  | 4.                                                     | 1.   | 18-DT. |
| 104 | Mr.D. 40    | 2.                          | Dip-Dol. | 10.                                                    | 1,40 | 15-DT. |
| 105 | Me.M. 44    | 2.                          | Dominal. | 10.                                                    | 0,75 | 12-DT. |
| 106 | Mr.S. 36    | 0,30                        | Dol-Ph.  | 6.                                                     | 0,65 | 12-DT. |

Siège de l'intervention : membre inférieur (suite).

| N°  | Nom - Age |    | Durée de l'interv.<br>(heures) | Prém.      | Anesthésie.    |               |                  |
|-----|-----------|----|--------------------------------|------------|----------------|---------------|------------------|
|     |           |    |                                |            | Palf.<br>(mgr) | Nesd.<br>(gr) | Curare.<br>(mgr) |
| I07 | Me.C.     | 22 | 0,30                           | Dip-Doâ.   | 2.             | 0,60          | I2-DT.           |
| I08 | Mr.U.     | 64 | 0,30                           | Dol-Ph.    | 4.             | 0,65          | I5-DT.           |
| I09 | Mr.T.     | 18 | 1,30                           | Dip-Dol.   | 4.             | 0,95          |                  |
| I10 | Mr.V.     | 48 | I.                             | Dip-Dol.   | 3.             | 0,35          |                  |
| I11 | Mr.T.     | 28 | I.                             | Morphine.  | 4.             | 0,70          | 60-FL.           |
| I12 | Mr.D.     | 30 | 1,30                           | Dol-Ph.    | 6.             | 0,80          | I8-DT.           |
| I13 | Mr.P.     | 52 | 0,30                           | Dip-Dol.   | 5.             | 0,70          |                  |
| I14 | Mr.B.     | 17 | 0,45                           | Morphine.  | 3.             | 0,75          |                  |
| I15 | Me.E.     | 19 | I.                             | Dol-Atrop. | 5.             | 0,45          | 60-FL.           |
| I16 | Mr.P.     | 25 | I.                             | Dip-Dol.   | 7.             | 0,75          | 80-FL.           |
| I17 | Mr.F.     | 65 | I.                             | Dip-Dol.   | 6.             | 0,85          | 60-FL.           |
| I18 | Mr.S.     | 28 | 0,30                           | Morphine.  | 3.             | 0,50          |                  |
| I19 | Mr.A.     | 32 | 0,45                           | Morphine.  | 5.             | 0,60          |                  |
| I20 | Mr.D.     | 17 | 1,30                           | Dol-Ph.    | 4.             | 0,75          | 60-FL.           |
| I21 | Mr.B.     | 40 | 0,30                           | Morphine.  | 3.             | 0,60          |                  |
| I22 | Mr.T.     | 51 | 1,30                           | Morphine.  | 2,5            | 0,75          | 80-FL.           |

c) Siège de l'intervention divers : ablation de matériel évidemment osseux.

| N°  | Nom - Age |    | Durée de l'interv.<br>(heures) | Prém.     | Anesthésie.                |               |                  |
|-----|-----------|----|--------------------------------|-----------|----------------------------|---------------|------------------|
|     |           |    |                                |           | Palf.<br>(mgr)             | Nesd.<br>(gr) | Curare.<br>(mgr) |
| I23 | Me.B.     | 55 | 0,45                           | Morphine. | 4.                         | 0,90          | 60-FL.           |
| I24 | Mr.G.     | 51 | 0,30                           | Morphine. | 3.                         | 0,65          |                  |
| I25 | Me.L.     | 40 | 0,45                           | Morphine. | 4.                         | 0,60          |                  |
| I26 | Mr.A.     | 24 | I.                             | Morphine. | 5.                         | 0,70          | 60-FL.           |
| I27 | Mr.Z.     | 27 | I.                             | Morphine. | 3.                         | I.            | 80-FL.           |
| I28 | Mr.G.     | 69 | I.                             | Morphine. | 5,5                        | 0,75          | 80-FL.           |
| I29 | Mr.C.     | 49 | 0,45                           | Dip-Dol.  | 3,5                        | 0,70          | 60-FL.           |
| I30 | Mr.Z.     | 58 | 0,45                           | Dip-Dol.  | 4,5                        | I.            | 60-FL.           |
| I31 | Me.M.     | 25 | 0,45                           | Morphine. | 2,5                        | I,10          | 80-FL.           |
| I32 | Mr.F.     | 30 | 0,30                           | Morphine. | 2.                         | 0,65          |                  |
| I33 | Mr.H.     | 68 | 0,30                           | Dip-Dol.  | 3.                         | 0,90          |                  |
| I34 | Me.T.     | 40 | 0,45                           | Morphine. | 3.                         | 0,70          |                  |
| I35 | Me.B.     | 45 | 1,30                           | Dol-Ph.   | 3.                         | 0,90          | I5-DT.           |
| I36 | Me.L.     | 26 | I.                             | Dol-Ph.   | 6.                         | 0,90          | I5-DT.           |
| I37 | Mr.C.     | 35 | 0,45                           | Morphine. | 3.                         | 0,70          |                  |
| I38 | Mr.G.     | 25 | 1,30                           | Morphine. | 5.                         | 0,90          | I2-DT.           |
| I39 | Mr.T.     | 40 | I.                             | Dol-Ph.   | 7,5                        | 0,80          |                  |
| I40 | Mr.S.     | 62 | 0,30                           | Morphine. | 2.                         | 0,65          |                  |
| I41 | Me.P.     | 74 | I.                             | Morphine. | 3.                         | 0,50          |                  |
| I42 | Me.F.     | 52 | 1,30                           | Dip-Dol.  | 6.                         | 0,50          | I5-DT.           |
| I43 | Mr.L.     | 39 | 0,45                           | Dip-Dol.  | 5.                         | 0,90          |                  |
| I44 | Mr.T.     | 38 | 0,30                           | Morphine. | 3,5                        | 0,80          |                  |
| I45 | Mr.J.     | 40 | 0,30                           |           | Anesthésie locale + Palf 4 |               |                  |
| I46 | Me.C.     | 28 | I.                             | Dol-Ph.   | 4.                         | 0,70          |                  |

B- PALFIUM - NEUROPLEGIE

| N°  | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heure) | Interv.  | Prém.        | Anesthésie. |       |         |
|-----|-----------|----------------------------------|----------|--------------|-------------|-------|---------|
|     |           |                                  |          |              | PaIf.       | Nesd. | curare. |
|     |           |                                  |          |              | (mgr.)      | (gr.) | (mgr.)  |
| I47 | Mr.G. 51  | 2,15                             | fémur.   | Dip-Dol-Hyd. | 5.          | I.    | I8-DT.  |
| I48 | Mr.G. 27  | 1,15                             | fémur.   | Dip-Dol-Hyd. | 4.          | I.    | I8-DT.  |
| I49 | Mr.R. 59  | 2,45                             | hanche.  | Dip-Dol-Hyd. | 5.          | 0,80  | I5-DT.  |
| I50 | Mr.G. 18  | 1,30                             | fémur.   | Dip-Dol-Hyd. | 4.          | 0,40  | I5-DT.  |
| I51 | Mr.S. 48  | 3,30                             | clou pl. | Dip-Dol-Hyd. | 5.          | I.    | I5-DT.  |
| I52 | Me.B. 40  | 1,40                             | genou.   | Dip-Dol-Hyd. | 5.          | 0,80. | I2-DT.  |
| I53 | Mr.B. 55  | 1,30                             | clou pl. | Dip-Dol-Hyd. | 4.          | 0,60  | I8-DT.  |
| I54 | Mr.C. 54  | 1,30                             | épaule.  | Dip-Dol-Hyd. | 7.          | I.    | 21-DT.  |
| I55 | Mr.R. 50  | 0,45                             | P.D.P.   | Dip-Dol-Hyd. | I.          | 0,60  | I2-DT.  |
| I56 | Mr.T. 29  | I                                | Sac-il.  | Dip-Dol-Hyd. | 4.          | I,10  | I8-DT.  |
| I57 | Mr.M. 45  | I                                | hanche.  | Dip-Dol-Hyd. | 3.          | I,10  | I8-DT.  |
| I58 | Mr.T. 39  | I,15                             | bassin.  | Dip-Dol-Hyd. | 6.          | 0,40  | I5-DT.  |
| I59 | Mr.B. 53  | I                                | hanche.  | Dip-Dol-Hyd. | 6.          | I     | I5-DT.  |
| I60 | Mr.P. 47  | 2,15                             | arthrod. | Dip-Dol-Hyd. | 8.          | 0,60  | I8-DT.  |
| I61 | Mr.L. 32  | 2,15                             | colonne. | Dip-Dol-Hyd. | 6.          | I,05  | I9-DT.  |
| I62 | Mr.M. 49  | 1,30                             | pott.    | 9.159 R.P.   | 5.          | 0,80  | I8-DT.  |
| I63 | Me.G. 50  | 1,30                             | tibia.   | 9.159 R.P.   | 4,5         | I     | I2-DT.  |
| I64 | Mr.M. 42  | I                                | genou.   | 9.159 R.P.   | 4.          | 0,75  | I5-DT.  |
| I65 | Mr.R. 24  | I,45                             | bassin.  | 9.159 R.P.   | 6.          | I     | I8-DT.  |
| I66 | Mr.F. 50  | I,15                             | genou.   | Dol-Ph-Larg. | 5.          | 0,80  | I8-DT.  |
| I67 | Mr.F. 27  | I,45                             | bassin.  | Dol-Ph-Larg. | 7.          | I,10  | 21-DT.  |
| I68 | Mr.L. 54  | 2,30                             | fémur.   | Dol-Ph-Larg. | 6.          | I     | I5-DT.  |
| I69 | Mr.B. 36  | I,30                             | hanche.  | Dol-Ph-Acep. | 5.          | I     | I8-DT.  |

**C - ASSOCIATIONS ATARALGESIANTES -**

**I - PALFIUM - NOZINAN -**

| N°  | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heure) | Interv.    | Prém.       | Anesthésie.   |               |                |               |                  |
|-----|-----------|----------------------------------|------------|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|------------------|
|     |           |                                  |            |             | Doa.<br>(mgr) | Noz.<br>(mgr) | Palf.<br>(mgr) | Nesd.<br>(gr) | Curare.<br>(mgr) |
| 170 | Me.M. 40  | 0,45                             | main.      |             | 100.          | 50.           | 3.             | 1,10          | 15-DT            |
| 171 | Mr.B. 49  | 1.                               | radius.    |             | 100.          | 50.           | 4.             | 0,70          |                  |
| 172 | Mr.C. 19  | 1.                               | fémur.     |             | 100.          | 50.           | 4.             | 0,75          | 15-DT            |
| 173 | Mr.C. 20  | 1,15                             | disque.    |             | 100.          | 50.           | 3.             | 0,75          | 21-DT            |
| 174 | Mr.S. 20  | 1.                               | pied.      |             | 100.          | 50.           | 5.             | 0,80          |                  |
| 175 | Me.N. 34  | 1.                               | greffe.    |             | 100.          | 50.           | 5.             | 0,80          |                  |
| 176 | Mr.R. 27  | 1.                               | greffe.    |             | 100.          | 50.           | 3.             | 1,25          |                  |
| 177 | Mr.T. 46  | 1.                               | plastie.   |             | 100.          | 50.           | 5.             | 1.            | 15-DT            |
| 178 | Mr.B. 57  | 0,45                             | sequestre. |             | 100.          | 50.           | 5.             | 0,70          | 12-DT            |
| 179 | Mr.L. 33  | 0,30                             | clav.      | Noz-Dol.    |               |               | 3.             | 0,75          | 18-DT            |
| 180 | Mr.B. 43  | 1.                               | radius     | Noz-Dol.    |               |               | 6.             | 0,75          | 12-DT            |
| 181 | Mr.S. 41  | 1.                               | drain.     | Noz-Dol.    |               |               | 4.             | 0,70          | 12-DT            |
| 182 | Me.V. 32  | 0,30                             | plastie.   | Noz-Dol.    |               |               | 3.             | 0,90          | 15-DT            |
| 183 | Me.M. 61  | 1.                               | greffe.    | Noz-Dol.    |               |               | 4.             | 0,90          | 80-FL            |
| 184 | Mr.S. 18  | 1,30                             | plastie.   | Noz-Dol.    |               |               | 4,5            | 0,50          | 15-DT            |
| 185 | Mr.G. 19  | 2,30                             | fémur.     | Noz-Dol.    |               |               | 5.             | 0,90          | 18-DT            |
| 186 | Mr.P. 28  | 1.                               | clou pl.   | Noz-Dol.    |               |               | 5.             | 0,75          | 15-DT            |
| 187 | Me.C. 12  | 0,45                             | greffe.    | 1/2 PM-Dol. |               | 15.           | 2.             | 0,50          | 9-DT             |
| 188 | Me.F. 57  | 1.                               | syn.       | Ph-Dol.     |               | 18.           | 7,5            | 0,40          | 12-DT            |
| 189 | Mr.C. 50  | 1,15                             | Fémur      | Ph-Dol.     |               | 16.           | 7,5            | 1.            | 12-DT            |
| 190 | Mr.B. 29  | 0,30                             | greffe     | Ph-Dol.     |               | 15.           | 3.             | 0,30          |                  |
| 191 | Mr.J. 40  | 1.                               | greffe     | Noz-Palf.   |               |               |                | 0,90          | 15-DT            |

II- PALFIUM - LIBRIUM

| N°  | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heures) | Interv.     | Prém.     | Anesthésie |        |       |        |
|-----|-----------|-----------------------------------|-------------|-----------|------------|--------|-------|--------|
|     |           |                                   |             |           | Libr.      | Palf.  | Nesd. | Curare |
|     |           |                                   |             |           | (mgr.)     | (mgr.) | (gr.) | (mgr.) |
| 192 | Me.O. 62  | 1,30                              | Col.Cerv.   | Dip-Dol.  | 60.        | 5.     | 0,20  | Intub. |
| 193 | Me.N. 40  | 2                                 | lamin.      | Dip-Dol.  | 100.       | 5.     | 1,05  | 15-DT. |
| 194 | Mr.E. 50  | 2                                 | col.cerv.   | Dip-Dol.  | 100.       | 8.     | 0,80  | 18-DT. |
| 195 | Mr.D. 19  | 2                                 | hanche.     | Dip-Dol.  | 80.        | 7.     | 0,70  | 18-DT. |
| 196 | Me.R. 53  | 2                                 | hanche.     | Dip-Dol.  | 100.       | 4.     | 0,80  | 12-DT. |
| 197 | Me.G. 54  | 2                                 | Colonne.    | Dip-dol.  | 150.       | 2.     | 0,75  | 15-DT. |
| 198 | Mr.F. 42  | 1                                 | hanche.     | Dip-Dol.  | 100.       | 2.     | 0,75  | 15-DT. |
| 199 | Mr.O. 19  | 1,10                              | rotule.     | Dol-Phén. | 80.        | 7,5    | 0,30  |        |
| 200 | Mr.R. 20  | 1,15                              | hanche.     | Dol-Phén. | 250.       | 4.     | 0,10  |        |
| 201 | Mr.R. 19  | 1,30                              | ostéosyn.   | Dol-Phén. | 75.        | 3      | 0,20  |        |
| 202 | Mr.H. 22  | 1                                 | radius.     | Dol-Phén. | 75.        | 6.     | 0,40  |        |
| 203 | Mr.R. 20  | 1,15                              | tête rad.   | Dol-Phén. | 250.       | 7,5    | 0,10  |        |
| 204 | Mr.A. 47  | 2                                 | clou pl.    | Dol-Phén. | 150.       | 5.     | 0,40  |        |
| 205 | Mr.R. 22  | 0,45                              | jeu de      | Dol-Phén. | 250.       | 5      | 0,10  |        |
| 206 | Mr.B. 32  | 0,45                              | greffe.     | Dol-Phén. | 100.       | 4.     | 0,50  |        |
| 207 | Me.A. 34  | 1                                 | plastie.    | Dol-Phén. | 100.       | 4.     | 0,40  |        |
| 208 | Mr.B. 50  | 1                                 | amp.cuisse. | Dip-Dol.  | 100.       | 3.     | 0,40  |        |
| 209 | Mr.B. 41  | 1                                 | amp.av.br.  | Dip-Dol.  | 100.       | 5,5    | 0,35  |        |
| 210 | Mr.P. 52  | 1                                 | enclouage.  | Dip-Dol.  | 100.       | 5      | 0,50  |        |
| 211 | Mr.S. 22  | 2,30                              | enclouage.  | Dip-dol.  | 100.       | 10.    | 1.    |        |
| 212 | Mr.B. 42  | 1                                 | genou.      | Dip-Dol.  | 100.       | 10.    | 0,50  |        |
| 213 | Mr.U. 38  | 2                                 | syn.bras.   | Dip-Dol.  | 100.       | 5.     | 0,50  |        |
| 214 | Mr.G. 38  | 1,30                              | hanche.     | Dip-Dol.  | 100.       | 5.     | 0,65  |        |
| 215 | Mr.J. 40  | 1,30                              | épaule.     | Dip-Dol.  | 100.       | 5.     | 0,80  |        |
| 216 | Mr.R. 52  | 1                                 | abl.mat.    | Dol-Phén. | 100.       | 4.     | 1.    |        |
| 217 | Mr.P. 24  | 2                                 | abl.mat.    | Dol-Phén. | 75.        | 6.     | 1,05  |        |
| 218 | Me.M. 68  | 2                                 | Avt.bras.   | Dip-Dol.  | 50.        | 3.     | 0,70  |        |

III. PALPIUM - TARACTAN.

a ) Interventions ( dans l'ordre ) : Gynécologie - Appendicite-  
Occlusion - Parathyroïde -

| N°  | Nom. - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heures) | Prém.      | Anesthésie.     |                |               |                  |
|-----|------------|-----------------------------------|------------|-----------------|----------------|---------------|------------------|
|     |            |                                   |            | Tarac.<br>(mgr) | Palf.<br>(mgr) | Nesd.<br>(gr) | Curare.<br>(mgr) |
| 219 | Me.A. 45   | I.                                | Dol-Ph.    | 15.             | 3.             | 0,70          | 60-FL.           |
| 220 | Me.R. 39   | I,15                              | Dol-Ph.    | 30.             | 5.             | 0,75          | 80-FL.           |
| 221 | Me.Q. 48   | 0,50                              | Dol-Ph.    | 30.             | 4.             | 0,65          | 60-FL.           |
| 222 | Me.S. 51   | I,30                              | Dip-Dol.   | 30.             | 7.             | 0,90          | 100-FL.          |
| 223 | Me.D. 57   | I,10                              | Dip-Dol.   | 20.             | 4.             | 0,80          | 80-FL.           |
| 224 | Me.B. 50   | I,30                              | Dol-Ph.    | 30.             | 5.             | 0,80          | 60-FL.           |
| 225 | Me.P. 40   | I.                                | Dol-Atrop. | 15.             | 4,5            | 0,70          | 60-FL.           |
| 226 | Me.G. 35   | I.                                | Dol-Atrop. | 15.             | 3.             | 0,75          | 60-FL.           |
| 227 | Me.B. 33   | 0,50                              | Dol-Atrop. | 30.             | 3.             | 0,70          | 60-FL.           |
| 228 | Me.P. 44   | I.                                | Dip-Dol.   | 30.             | 4.             | 0,70          | 80-FL.           |
| 229 | Me.S. 59   | I,30                              | Dol-Ph.    | 30.             | 6.             | 0,95          | 80-FL.           |
| 230 | Me.E. 58   | I,15                              | Dol-Ph.    | 30.             | 5.             | 0,80          | 80-FL.           |
| 231 | Me.P. 54   | I.                                | Dip-Dol.   | 30.             | 5.             | 0,60          | 70-FL.           |
| 232 | Me.M. 47   | I.                                | Dol-Ph.    | 30.             | 5.             | 0,90          | 80-FL.           |
| 233 | Me.C. 38   | 0,50                              | Dol-Atrop. | 25.             | 5,5            | 0,70          | 60-FL.           |
| 234 | Me.M. 42   | I,10                              | Dol-Ph.    | 30.             | 4.             | 0,85          | 80-FL.           |
| 235 | Me.A. 49   | I,30                              | Dol-Ph.    | 20.             | 5.             | I.            | 80-FL.           |
| 236 | Me.L. 41   | I,40                              | Dip-Dol.   | 25.             | 7.             | 0,95          | 70-FL.           |
| 237 | Me.O. 34   | I,15                              | Dol-Atrop. | 25.             | 4.             | 0,90          | 60-FL.           |
| 238 | Me.C. 54   | I.                                | Dol-Atrop. | 40.             | 5.             | 0,90          | 80-FL.           |
| 239 | Me.B. 30   | I.                                | Dip-Dol.   | 30.             | 4.             | 0,80          | 60-FL.           |
| 240 | Mr.M. 22   | 0,30                              | Sans       | 30.             | 5.             | 0,45          |                  |
| 241 | Mr.D. 29   | I,30                              | Dol-Atrop. | 30.             | 5.             | 0,70          | 12-DT. Int.      |
| 242 | Mr.D. 39   | I,30                              | Dol-Ph.    | 30.             | 4.             | 0,65          | 18-DT. Int.      |

b) Interventions : Traumatologie - Plastique -

| N°  | Nom - Age | Durée de<br>l'interv.<br>(heure.) | Préma.   | Anesthésie. |       |       |        | Remarques.<br>particul. |
|-----|-----------|-----------------------------------|----------|-------------|-------|-------|--------|-------------------------|
|     |           |                                   |          | Terao.      | Falf. | Nesd. | Cur.   |                         |
|     |           |                                   |          | (mgr)       | (mgr) | (gr)  | (mgr)  |                         |
| 243 | Me.T. 34  | 0,45                              | sans     | 30.         | 10.   |       |        | Pas de narcot.          |
| 244 | Mr.O. 59  | 1.                                | Dip-Dol. | 45.         | 7.    |       |        | Pas de narcot.          |
| 245 | Me.M. 28  | 1.                                | sans     | 30.         | 5.    |       |        | anesth.locale.          |
| 246 | Mr.G. 21  | 2,45                              | sans     | 52.         | 15.   |       |        | Pas de narcot.          |
| 247 | Me.S. 21  | 0,45                              | sans     | 30.         | 9.    |       |        | Pas de narcot.          |
| 248 | Mr.C. 43  | 2,30                              | sans     | 45.         | 10.   | 0,85  |        | Int.Ss.curare.          |
| 249 | Mr.L. 35  | 1.                                | Dip-Dol. | 30.         | 4.    | 0,60  | 50-FL. |                         |
| 250 | Mr.E. 39  | 1,30                              | Dip-Dol. | 30.         | 5.    | 0,70  |        | Int.ss curare.          |
| 251 | Mr.B. 47  | 1.                                | Dol-Ph.  | 30.         | 3.    | 0,35  |        |                         |
| 252 | Mr.F. 35  | 2.                                | sans     | 30.         | 6.    | 0,60  | 12-DT. |                         |
| 253 | Mr.C. 33  | 2.                                | sans     | 45.         | 7.    | 1.    | 12-DT. |                         |
| 254 | Me.C. 55  | 1,30                              | Dip-Dol. | 30.         | 5.    | 0,50  |        | Int.ssecurare.          |
| 255 | Mr.P. 16  | 0,30                              | sans     | 7,5         | 3.    | 0,30  |        |                         |
| 256 | Me.T. 34  | 0,45                              | sans     | 30.         | 4.    | 0,20  |        |                         |
| 257 | Mr.D. 36  | 1.                                | Dip-Dol. | 30.         | 5.    | 1.    |        | Int.ss curare.          |
| 258 | Mr.A. 36  | 1,30                              | sans     | 30.         | 8.    |       |        | Viadril - Dip.          |
| 259 | Mr.C. 19  | 1,15                              | Dol-Ph.  | 15.         | 10.   | 0,75  |        |                         |
| 260 | Mr.L. 18  | 2.                                | sans     | 30.         | 10.   | 0,85  |        | Int.ss curare           |
| 261 | Mr.C. 30  | 2.                                | Dol-Ph.  | 30.         | 10.   | 0,70  |        |                         |
| 262 | Mr.L. 20  | 1,30                              | sans     | 30.         | 12.   | 0,55  |        |                         |
| 263 | Mr.M. 58  | 1,30                              | Dip-Dol. | 15.         | 5.    | 0,75  | 15-DT. |                         |
| 264 | MR.B. 18  | 1,15                              | Dol-Ph.  | 30.         | 9.    | 0,10  |        |                         |
| 265 | Mr.S. 55  | 0,45                              | Dol-Ph.  | 30.         | 5.    | 0,30  |        |                         |
| 266 | Mr.O. 59  | 1.                                | Dip-Dol. | 30.         | 5.    | 0,50  |        |                         |
| 267 | Me.M. 46  | 1.                                | sans     | 30.         | 12.   | 0,15  |        |                         |
| 268 | Me.C. 47  | 2.                                | Dol-Ph.  | 30.         | 10.   | 0,60  |        |                         |
| 269 | Mr.B. 55  | 1,45                              | Dol-Ph.  | 15.         | 10.   | 0,15  |        |                         |
| 270 | Mr.L. 45  | 2,15                              | Dip-Dol. | 30.         | 6.    | 1.    |        |                         |
| 271 | Me.B. 25  | 1.                                | sans     | 30.         | 5.    | 0,55  |        |                         |
| 272 | Me.H. 21  | 0,45                              | sans     | 30.         | 8.    | 0,25  |        |                         |

## ESSAI DE SYNTHÈSE

---

A l'issue de l'analyse de nos résultats, quelques commentaires peuvent être faits résumant en définitive ce que nous avons déjà exprimé et traduisant les conclusions des travaux des auteurs qui nous ont précédés.

— Il n'est pas discutable que l'anesthésie générale obtenue par l'association d'un narcotique pur, tel le Penthiobarbital, et d'un relaxant musculaire, est insuffisante à remplir toutes les « nécessités » de l'opéré comme du chirurgien. Le Palfium apporte l'élément analgésique indispensable, qui contribue à assurer « la protection » de l'organisme au stress chirurgical.

— Le R. 875 présente des avantages certains : diminution, par effet potentialisateur, des doses de narcotiques et de la sensibilité pharyngo-laryngée, possibilité d'être neutralisé facilement par la Nalorphine, analgésie post-opératoire de longue durée.

— En regard de ces avantages, le Palfium présente des inconvénients bénins tout d'abord, plus graves ensuite. Il entraîne en effet un faible pourcentage de troubles digestifs que l'on rencontre avec les morphinomimétiques, et une gêne notable à l'insufflation pulmonaire lorsqu'elle s'avère nécessaire et que la narcose est trop légère. L'incidence fâcheuse de l'administration de cette drogue est constituée par son action dépressive respiratoire, mais celle-ci ne survient que lors de conditions déterminées : association à des barbituriques puissants ou injection trop rapide qu'il est possible d'éviter. De toute manière la Nalorphine, grâce à son antagonisme sélectif, permet de palier à cet inconvénient. **Nous insistons encore sur le fait que cette dépression respiratoire n'est pas supérieure à celle des curarisants et qu'il nous a semblé plus souhaitable lorsque le relâchement musculaire n'était pas absolument indispensable, d'assurer, à inconvénients égaux, une parfaite analgésie.**

— En fait, l'utilisation du R. 875 n'a été qu'une étape dans l'évolution du complexe « anesthésie générale ». Il n'est pas douteux que les résultats s'avèrent meilleurs avec l'emploi des méthodes plus récentes dites « ataralgésiantes », associant un neuroleptique puissant à un analgésique. En effet, il semble ressortir de nos observations que les résultats se sont améliorés au fur et à mesure de l'élimination des éléments les moins nécessaires au complexe « anesthésie générale », le narcotique puissant et le relaxant musculaire : même en augmentant les doses de l'analgésique et du neuroleptique.

— « L'anesthésie vigile » doit, dès à présent, prendre une place de choix parmi les techniques qui nous sont proposées. La traumatologie, la neuro-chirurgie, les interventions de spécialités en sont actuellement les meilleures indications.

---

## CONCLUSIONS

---

I. — Jusqu'en 1934, toute intervention chirurgicale était réalisée soit, sous anesthésie périphérique, locale, loco-régionale ou rachidienne, soit sous anesthésie générale obtenue à l'aide d'un anesthésique puissant, unique, tel l'éther.

L'apparition de l'anesthésie intra-veineuse amena **Lundy** à décrire « l'anesthésie balancée », association de drogues aux propriétés pharmacologiques différentes mais s'équilibrant entre elles. Cette méthode s'imposa rapidement du fait de l'insuffisance des barbituriques, essentiellement narcotiques, à entretenir seuls l'anesthésie.

II. — Les diverses associations décrites jusqu'en 1950 ne furent pas suffisantes pour « protéger » l'organisme des réflexes neuro-végétatifs et noci-septifs déclenchés par l'agression chirurgicale. Elles conduisaient l'anesthésiologiste à user de doses excessives de narcotiques ou de relaxants musculaires. C'est alors que **Laborit** et **Huguenard** décrivent l'anesthésie potentialisée prélude à la neuroplégie et à l'hibernation.

Plus près de nous, les écoles Montpelliéraine et Belge soulignent l'importance du « facteur analgésie » dans l'acte chirurgical et montrent que le terme trop vague d'anesthésie générale représente en réalité un complexe dont les éléments se retrouvent dans l'équation :

Anesthésie = Ataraxie ou narcose + Analgésie + Relâchement musculaire + protection neuro-végétative,  
et dont le facteur essentiel et indispensable reste l'analgésie.

III. — Partant de cet aspect théorique, nous avons pu réaliser 103 observation d' « ataralgésie », selon l'expression de **Du Çai-lar**, complétée ou non d'une narcose ou d'une neuroplégie. L'analyse de nos observations et l'étude de nos résultats montrent :

1) L'innocuité de ces techniques.

2) La constance des bons résultats obtenus grâce à l'association d'un neuroleptique, d'une quantité importante d'un analgésique et d'une très faible dose d'un narcotique, sans curarisation complémentaire en traumatologie, avec l'appoint de faibles doses de curarisants destinées à faciliter l'intubation en chirurgie abdominale.

3) Dans quelques cas, la possibilité de réaliser de bonnes « anesthésies générales » avec la seule association « analgésique-neuroleptiques », RO 4-0403 - R. 875.

4) Enfin, la simplicité des suites opératoires dans la très grande majorité des cas. Le réveil est rapide, dénué d'angoisse et d'agitation. Au cours de la période post-opératoire immédiate, on note une analgésie persistant plusieurs heures et d'une façon générale, une limitation importante de la réaction post-agressive avec, en particulier, une crise des gaz plus précoce et une diminution des troubles digestifs.

Vu :

Le Doyen,  
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,  
CREYSEL.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 17 Novembre 1961

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ASSAF (Th.). — Essais préliminaires sur les effets respiratoires du dextro : 2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine ou R. 875 ou Palfium en anesthésiologie. Acta de l'Institut d'Anesthésiologie, **6**, p. 185-198, 1957.
- BARRIER (G.). — Utilisation d'un nouveau neuroplégique en chirurgie digestive majeure : le Taractan (RO 4-0403). Thèse Paris, 1960.
- BOUYARD (M.P.). — La place du pyrrolamidol parmi les analgésiques. Montpellier Médical, **55**, p. 375-379, 1959.
- CAHN (J.), HEROLD (M.), ALANO (J.) et MATHIS (P.). — Les narcotiques non barbituriques sont-ils des agents anesthésiques. X<sup>e</sup> Congrès Français d'anesthésiologie. Lyon, juillet 1959.
- DU CAILAR (J.). — Intérêt du pyrrolamidol en anesthésiologie. Montpellier Médical, **55**, p. 374, 1959.
- DU CAILAR (J.). — Les effets respiratoires du pyrrolamidol; discussion plénière. Montpellier Médical, **55**, p. 418-430, 1959.
- DU CAILAR (J.), ATTISSE (M.), RIOUX (J.), HERAIL (J.) et MALATERRE (J.). — Essais cliniques d'un nouveau neuroplégique ; le RO 4-0403. Communication à la Société Française d'anesthésie et d'analgésie. Séance du 28 février 1960.
- DU CAILAR (J.), VERNETTE (M.), HERAIL (J.) et RIOUX (J.). — Intérêt de l'association Pyrrolamidol-Lévomépromazine en chirurgie viscérale. Entretiens d'Anesth. Montpellier. Séance du 19 janv. 1959.  
et :  
A propos du Pyrrolamidol : place actuelle de l'analgésie dans le complexe dit « Anesthésie générale ». Anesth. Analg., **16**, 1, p. 141-154, Janv.-Fév. 1959.
- DU CAILAR (J.), DECOURT (A.) et RIOUX (J.). — Intérêt de la Lévomépromazine (7.044 R.P.) en anesthésiologie. Presse Médicale. LXVII, **44** P. L 645. Septemb. 1959.

- DE CASTRO (J.) et MUNDELEER (P.). — Anesthésie sans barbiturique : la neuroleptanalgie (R.I. 406, R.I. 625, Hydergine, procaine). Anesthésie et Analgie. **16**, p. 1022 à 1056, 1959.
- DE CASTRO (J.) et MUNDELEER (P.). — Neuroleptanalgie. A paraître dans Agressologie.
- DE CASTRO (J.), MUNDELEER (P.) et LORTHIOIR (Mme). — Pratique de neuroleptanalgie (remarques générales, techniques et schémas). A paraître dans Agressologie.
- CHAUCHARD (P.) et MAZOUÉ (H.). — Comparaison de l'action sur les centres nerveux de deux analgésiques : morphine et pyrrolamidol C.R. Société de Biologie, **153**, p. 741-743, 1959.  
et :  
Les effets chroniques de la morphine et du pyrrolamidol sur les centres nerveux. C.R. Société de Biologie, **154**, p. 506-507, 1960.
- CONSTANTIN (B.). — L'analgésie per-opératoire au pyrrolamidol. Médecine Tropical, **20**, p. 742-752, 1960.
- CREYSSEL (J.), DELEUZE (R.) et LECORDIER (M.). — Intérêt du Palfium au cours des périodes per- et post-opératoires. Importance de l'analgésie dans le complexe anesthésie générale. Lyon Chirurgical, **56**, p. 604-610, 1960.
- DAVID (M.) et DELIGNE (P.). — Un nouvel analgésique de synthèse : le 2 : 2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine (R. 875). Quelques aspects pharmacodynamiques à propos de son utilisation en neuro-chirurgie. La Presse Médicale, **65**, p. 731-733, 1957.
- DECOURT (A.). — L'intérêt de la Lévomépromazine en Anesthésiologie. X<sup>e</sup> Congrès Français d'Anesthésiologie, Lyon. Juil., 1959.
- DELAY (J.), DENIKER (P.), LEYRIE (J.) et DONNET (J.). — Le 20-28 MD est un neuroleptique d'action complexe. Ann. Méd. Psc. N<sup>o</sup> 4. Nov., 1960.
- DELIGNE (P.). — Etude expérimentale et clinique des effets analgésiques de la N-allyl-normorphine (Nalorphine) administrée par voie rectale. Anesthésie et Analgie, **16**, p. 775-784, 1959.
- DELIGNE (P.). — La N-allyl-normorphine (Nalorphine). Intérêt en anesthésiologie chirurgicale et médicale. Anesthésie et Analgie, **15**, p. 206-220, 1958.

- DELIGNE (P.). — Intérêt du Pyrrolamidol en chirurgie de la tête. *Montpellier Médical*, **55**, p. 389-396, 1959.
- DELIGNE (P.) et GILLES (M.R.). — Intérêt du Pyrrolamidol en anesthésiologie. *Anesthésie et Analgésie*. Janv. Fév., **14**, N° 1, p. 51-63, 1957.
- DELIGNE (P.), TALAIRACH (J.) et DAVID (M.). — Essais d'anesthésie vigile en neuro-chirurgie avec l'association 20-28 MD-Palfium. *Neuro-Chirurgie*, t. **6**, N° 4, p. 356-360, Oct. déc., 1960.
- FOUKS, LAINE, MATHIS, PAGOT, FERRANT. — Neuroleptiques psycho-toniques nouveaux. *Ann. Méd. Psc.*, n° **5**, p. 135-140, 1960.
- GUERIN (J.). — Contribution à l'étude clinique de l'emploi du R. 875 ou Dextromoramide en Anesthésiologie. Thèse, Bordeaux, 1961.
- HUGUENARD (P.). — Pharmacologie des opiacés et de leurs substituts in « Exposés d'Anesthésiologie à l'usage des praticiens et des étudiants ». Paris. 2 vol., t. II, p. 144. (Masson et Cie, édit.), 1960.
- HUGUENARD (P.). — Narcose, ataralgie, cocktail lytique. Définitions et indications respectives. *Anesthésie et Analgésie*, **16**, p. 110-115, 1959.
- JANSSEN (P.). — A new serie of potent analgesics. *J. Am. Chem. Soc.*, **15** : 3862, 1956.
- LABORIT (G.). — Etude physio-biologique de la Lévomépromazine chez l'homme. X<sup>e</sup> Congrès Français d'Anesthésiologie, Lyon, Juil., 1959.
- LABORIT (G.) et KIND (A.). — Essais cliniques avec la Lévomépromazine. *Anesth. et Analg.* **16**, 2, p. 401-407, 1959.
- LANGERON (G.), PAGET (M.) et VINCENT (G.). Etude préliminaire sur les effets cliniques et biologiques du Palfium (R. 875). *Journal des Sciences Médicales de Lille*, p. 3 à 12. Janv. 1958.
- MORIN (G.), VIGNOT (P.) et BOUCHACOURT (A.). — Effets sur l'électro-encéphalogramme du nouveau sédatif de synthèse, le 20-28 MD. *Rev. Neur.*, t. **103**, N° 3, p. 273-275, 1960.
- NICLAUSSE (R.), SABATIE (M.) et DANTEC (A.) — Notes préliminaires sur l'emploi du Palfium en pratique chirurgicale O.R.L. *Rev. Laryng.*, **80**, p. 434-440, 1959.  
et :  
Notes préliminaires sur l'emploi du Palfium en pratique chirurgicale O.R.L. *J. Méd. Bordeaux*, **136**, p. 1072-1073, 1959.

PARADIS (B.). — La Lévomépromazine en anesthésie. *Anesth. et Analg.* **16**, 1, p. 185-193, 1959.

PARADIS (B.), PLANTE (G.), AUBUT (J.) et TARDIF (A.). — La Lévomépromazine (Noziman ou 7.044 R.P.), Etude clinique, pharmacologique et biochimique. *Laval Médical*, **28**, p. 433-447, 1959.

REGENT (M.) et REVIL (M.). — Anesthésie générale sans narcotique, expérimentation d'un « neuroplégique » le RO 4-0403. *Agressologie*, **1**, N° 3, p. 267-274, 1960.

RIOUX (J.). — Importance de l'analgésie dans l'anesthésie générale. Intérêt de l'ataralgésie. Thèse, Montpellier. Janv. 1960.

SABATHIE (M.) et DANTEC (A.). — Emploi du Palfium en anesthésie. *J. Médical de Bordeaux*, **136**, p. 1281, 1959.  
et :  
Les indications de l'emploi du Palfium comme adjuvant de l'anesthésie (Notes préliminaires sur 170 cas). *Bordeaux Chirurgical*, N° **2**, p. 64-69, 1959.

SABATHIE (M.), DANTEC (A.) et CASTEX (M.). — Emploi du Palfium au cours de 1.600 anesthésies. Considérations cliniques et expérimentales. *Anesthésie et Analgésie*, **17**, p. 435-456, 1960.

SABATHIE (M.), DANTEC (A.), CASTEX (M.), GUERIN (J.), LAPOUDGE (Cl.) et SEGUIN (J.). — A propos de 3.600 cas d'utilisation du Palfium associé à l'anesthésie générale ou à l'anesthésie locale. A paraître dans *Agressologie*.

SERRE (L.), ATTISO (M.), TEMPLE (J.P.) et SETRE (M.). — Premiers résultats de l'expérimentation clinique du R. 875 au Centre hospitalier de Montpellier. *Anesthésie Analgésie*, **15**, p. 97-105, 1958.

SERRE (L.) et HERAIL (J.). — Sur les effets de différentes associations anesthésiques avec le Pyrrolamidol (R. 875). *Anesthésie Analgésie*, N° **15**, p. 916-924, 1958.

SIMON (E.). — Le Pyrrolamidol. Etude physico-chimique et thérapeutique. *Bulletin de la Société Pharmaceutique de Marseille*, **7**, p. 165, 1958.

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                            | 17 |
| CHAPITRE I. — La Physio-pathologie des anesthésiques généraux volatils et intra-veineux . . . . . | 23 |
| CHAPITRE II. — Méthodes neuroplégiques à dominante analgésique . .                                | 31 |
| A. — Essais de définition . . . . .                                                               | 31 |
| B. — Pharmacodynamie des drogues . . . . .                                                        | 33 |
| — Les analgésiques . . . . .                                                                      | 33 |
| — Les neuroleptiques . . . . .                                                                    | 39 |
| C. — Techniques d'utilisation . . . . .                                                           | 54 |
| CHAPITRE III. — Nos Observations - Résultats . . . . .                                            | 59 |
| A. — Le R. 875 en anesthésie générale . . . . .                                                   | 60 |
| B. — Association Pyrrolamidol - Neuroplégie . . . . .                                             | 68 |
| C. — Associations « Ataralgésiantes » . . . . .                                                   | 70 |
| — R. 875 - Lévomépromazine . . . . .                                                              | 70 |
| — R. 875 - RO 5-0690 . . . . .                                                                    | 72 |
| — R. 875 - RO 4-0403 . . . . .                                                                    | 74 |
| ESSAI DE SYNTHÈSE . . . . .                                                                       | 88 |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                                             | 90 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                           | 92 |

---



